

Departement für Pferde  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst, Dipl. ECVS

---

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)  
Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

**Dynamisierung der Cis-Kortex durch Einsatz von  
„Dynamic Locking Screws“ in einer  
mit „Locking compression plates“ fixierten Tibiaquerosteotomie.  
Eine experimentelle Studie an Schafen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

**Henning Richter**

Tierarzt  
aus Altenburg, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin

Prof. Dr. med. Ulrich Stöckle, Korreferent

Zürich 2012



Departement für Pferde  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst, Dipl. ECVS

---

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)  
Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

**Dynamisierung der Cis-Kortex durch Einsatz von  
„Dynamic Locking Screws“ in einer  
mit „Locking compression plates“ fixierten Tibiaquerosteotomie.  
Eine experimentelle Studie an Schafen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

**Henning Richter**

Tierarzt  
aus Altenburg, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin

Prof. Dr. med. Ulrich Stöckle, Korreferent

Zürich 2012



Meinen Eltern



Zusammenfassung.....	1
Summary .....	2
1 Einleitung.....	3
2 Literaturübersicht.....	4
2.1 Frakturheilung.....	4
2.1.1 Direkte Frakturheilung.....	4
2.1.2 Indirekte Frakturheilung .....	5
2.1.3 Interfragmentäre Beweglichkeit.....	5
2.1.3.1 Einfluss der Bewegungsrichtung .....	6
2.1.3.2 Einfluss der Gewebespannung.....	6
2.1.3.3 Dynamisierung der Cis Kortex .....	7
2.2 Frakturversorgung.....	8
2.2.1 Möglichkeiten der Fraktуреinteilung .....	8
2.2.2 Grundprinzipien der Frakturversorgung .....	9
3 Material und Methoden.....	11
3.1 Aufbau der Studie .....	11
3.2 Implantate .....	12
3.2.1 Design der DLS-Schrauben .....	12
3.3 Management der Versuchstiere.....	12
3.4 Identifikation der Tiere .....	13
3.5 Anästhesie .....	13
3.6 Operation.....	14
3.6.1 Ablauf der Operation .....	15
3.7 Postoperatives Management .....	17
3.7.1 Aufwachphase.....	17
3.7.2 Supportsystem.....	17
3.7.3 Medikation .....	17
3.7.4 Röntgen.....	17
3.7.4.1 direkt post operationem.....	18
3.7.4.2 ab 3 Wochen post operationem.....	18
3.7.5 Cast-Verband .....	18

3.7.6	Injektion der Fluoreszenzfarbstoffe .....	19
3.8	Gewinnung der Proben .....	19
3.9	Biomechanische Testung .....	19
3.10	Aufbereitung der Proben.....	21
3.10.1	Anfertigung der Schnitte.....	22
3.11	Histologische Auswertung .....	23
3.11.1	Digitalisierung der Dickschnitte .....	23
3.11.2	Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte .....	23
3.11.2.1	Gewebefraktionen relativ zum Gesamtknochen .....	23
3.11.2.2	Kallusfraktionen relativ zum Gesamtknochen.....	24
3.11.2.3	Gewebefraktionen interkortikal .....	24
3.11.3	Digitalisierung der Fluoreszenzschnitte.....	24
3.11.4	Makroskopische Beurteilung der Fluoreszenzschnitte .....	25
3.11.5	Histomorphometrische Auswertung der Fluoreszenzschnitte .....	25
3.12	Radiologische Auswertung .....	26
3.12.1	$\mu$ -CT Untersuchung .....	26
3.12.2	Auswertung der Radiographien .....	26
3.12.2.1	Quantitative Auswertung der Radiographien.....	26
3.12.2.2	Semiquantitative Auswertung der Radiographien .....	27
3.12.3	Auswertung der Mikroradiographien.....	27
3.13	Statistik .....	28
<b>4</b>	<b>Resultate.....</b>	<b>30</b>
4.1	Operation.....	30
4.2	Postoperative Phase .....	30
4.3	Biomechanische Testung .....	30
4.3.1	Einfluss der Torsionsrichtung auf die Steifigkeitswerte.....	31
4.3.2	Torsionssteifigkeit.....	31
4.3.3	Bruchmomente.....	31
4.4	Histologische Auswertung.....	32
4.4.1	Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte .....	32
4.4.1.1	Gewebefraktionen relativ zum Gesamtknochen .....	32
4.4.1.2	Kallusfraktionen relativ zum Gesamtknochen.....	32
4.4.1.3	Gewebefraktionen interkortikal .....	33



4.4.2	Makroskopische Auswertung der Fluoreszenzschnitte.....	33
4.4.3	Histomorphometrische Auswertung der Fluoreszenzschnitte .....	35
4.4.3.1	Fluoreszenz gesamt.....	35
4.4.3.2	Fluoreszenz interkortikal .....	35
4.5	Radiologische Auswertung.....	36
4.5.1	$\mu$ -CT Untersuchung .....	36
4.5.1.1	Knochenschaft.....	36
4.5.1.2	Knochenschaft-Segmente .....	36
4.5.1.3	Gesamt-Kallus.....	37
4.5.1.4	Äußerer Kallus .....	37
4.5.1.5	endostaler Kallus.....	37
4.5.1.6	Kallus im Frakturspalt.....	38
4.5.1.7	Ring-Kallus im Frakturspalt .....	38
4.5.2	Quantitative Auswertung der Radiographien.....	39
4.5.3	Semiquantitative Auswertung der Radiographien .....	39
4.5.4	Auswertung der Mikroradiographien.....	40
5	Diskussion.....	41
5.1	Diskussion der Methodik .....	41
5.1.1	Tiermodell.....	41
5.1.2	Frakturmodell.....	42
5.1.3	Zeitraum .....	42
5.1.4	Operation.....	43
5.1.5	Postoperative Phase .....	43
5.1.6	Radiographien, Castwechsel, Probengewinnung .....	44
5.1.7	Biomechanische Testung .....	45
5.1.8	Histologische Auswertung.....	45
5.1.9	$\mu$ CT-Untersuchung .....	46
5.1.10	Radiologische Analyse.....	46
5.1.11	Mikroradiographie .....	47
5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	47
5.3	Schlussfolgerung und Perspektiven .....	54
6	Literaturverzeichnis .....	55

7	Abkürzungsverzeichnis.....	60
8	Anhang.....	61
8.1	Legende.....	61
8.2	Tabellen.....	71
8.2.1	Aufbau der Studie .....	71
8.2.2	Biomechanische Testung .....	72
8.2.3	Histologische Auswertung .....	73
8.2.4	$\mu$ -CT Ergebnisse .....	75
8.2.5	quantitative Auswertung der Radiographien .....	81
8.2.6	semiquantitative Auswertung der Radiographien – Scoresystem.....	83
8.2.7	semiquantitative Auswertung der Radiographien – Ergebnisse Observer1 .....	83
8.2.8	semiquantitative Auswertung der Radiographien – Ergebnisse Observer2.....	87
8.3	Diagramme.....	92
8.3.1	Biomechanik .....	92
8.3.2	Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte .....	93
8.3.3	Histomorphometrische Auswertung der Fluoreszenzschnitte .....	96
8.3.4	$\mu$ -CT Auswertung .....	97
8.3.5	quantitative Auswertung der Radiographien .....	98
8.3.6	semiquantitative Auswertung der Radiographien.....	100
8.4	Abbildungen.....	102

Lebenslauf

Danksagung

## **Zusammenfassung**

Bei der vorliegenden Tierstudie wurden zwei dynamische Kopfverriegelungsschrauben (DLS und FCL) evaluiert und mit einer herkömmlichen Kopfverriegelungsschraube (LS) verglichen. Die 5.0 DLS Schraube ermöglicht durch ihr Design eine Mikrobewegung von 0.35mm und beeinflusst dadurch die Steifigkeit des LCP Systems, um die Knochenheilung zu fördern. Dazu wurden 20 Schafe in drei Gruppen einer diaphysären 90° Tibia-Querosteotomie unterzogen. Die Versorgung des Standard Frakturspaltes (3mm) erfolgte mit einer 6-Loch LCP-Platte. Post op wurden wöchentlich ab der 3. bis zur 9. Woche Röntgenbilder erstellt. An die Schlachtung schlossen sich makroskopische, biomechanische, histologische und radiologische Untersuchungen sowie eine  $\mu$ CT Analyse an.

Resultierend aus der nahezu parallelen interfragmentären Beweglichkeit zeigten die dynamischen Systeme in allen Untersuchungen eine Verbesserung der Kallusbildung vorwiegend ciskortikal. Es konnte eine frühzeitig hohe biomechanische Stabilität der dynamischen Systeme festgestellt werden. Die dynamischen Schrauben wiesen signifikant höhere Bruchmomente auf (DLS/LS:  $p=0.021$ , FCL/LS:  $p=0.025$ ). Ein durchgehend homogenes histologisches Bild zeigte nur die mit DLS Schrauben versorgte Gruppe. Im Vergleich zur LS Gruppe überwog bei Dynamisierung die interkorticale Menge neuer Knochenmatrix, wobei die DLS Gruppe für die dadurch erreichte Stabilität eine geringere Gesamtkallusmenge benötigte. Im Verlauf der Studie blieb nur die DLS Gruppe ohne komplikationsbedingte Ausfälle.

### Summary

The aim of this study was to evaluate two types of dynamic locking screws in comparison to the standard bicortical locking head screw (LS). One of the dynamic screws was developed and produced by Synthes<sup>®</sup> Switzerland (dynamic locking screw, DLS), the other one was produced to match the far cortical locking screw (FCL). The 5.0 DLS screws allow for micro-motions of 0.45mm in order to modulate the stiffness of existing LCP-systems while concurrently stimulating bone healing.

The study included a total of 20 female sheep. A standardized diaphyseal tibia osteotomy (90°, 3mm fracture gap) was performed and stabilized with a 6-hole LC-plate. Radiographs were taken postoperatively, at 3 weeks and thereafter once per week until sacrifice. Macroscopical, biomechanical, histological and radiological assessment was performed, as well as a  $\mu$ CT-analysis.

The dynamic systems showed the benefit of the callus formation especially at the ciscortex, due to the possibility of parallel interfragmentary micromotion. Early-improved biomechanical stability resulted from the use of dynamic systems showing significant higher values for the maximum failure moment (DLS/LS:  $p=0.021$ , FCL/LS:  $p=0.025$ ). Only the DLS group could demonstrate a continuous homogeneous histological appearance.

The intercortical amount of new bone matrix was predominated for the dynamic systems in comparison to the LS group.

For the DLS group less amount of total callus was required in order to achieve a high stability. In this study the DLS group was the only one without complications related failures.

## **1 Einleitung**

Mit Verriegelungsplatten (locking compression plates – LCP) zur Stabilisierung versorgte Frakturen weisen teilweise an der Cis-Kortex Knochenheilungsprobleme auf. Der relativ starre Verriegelungsmechanismus zwischen Platte und Schrauben nimmt dabei die mechanische Kraft des Knochens auf und minimiert die Mikrobewegung im Frakturspalt. Diese rigide Verbindung führt zu einer Steifigkeit, die als eine mögliche Ursache für Heilungsverzögerungen (delayed union/ nonunion) in Frage kommt<sup>1-3</sup>. Vor diesem Hintergrund wurde eine neue dynamische Verriegelungsschraube (dynamic locking screw – DLS) entwickelt, mit dem Ziel sowohl Stabilität als auch Dynamisierung durch Mikrobewegung zu ermöglichen. Besondere Berücksichtigung fand bei der Kallusbildung der plattennahe Bereich an der Cis-Kortex. Die vorliegende Studie wurde entwickelt, um die Effizienz der DLS-Schrauben vergleichend mit der Standard „Locking Screw“ und der „Far Cortical Locking Screw“ in einem Tibia-Defekt-Modell am Schaf zu testen.

## **2 Literaturübersicht**

### **2.1 Frakturheilung**

Nach Perren und Cordey wird die Frakturheilung wie folgt definiert<sup>4</sup>:

„Die Frakturheilung ist die biologische Stabilisierung des Knochens, der - durch Überlastung geschädigt - seine Stützfunktion nicht mehr erfüllt. Die biologische Stabilisierung besteht in der Überwindung der pathologischen Beweglichkeit im Frakturspalt und in der Wiederherstellung kraftschlüssiger Formsteifigkeit.“

Nicht viele Gewebe im Organismus haben die Möglichkeit ohne Narbenbildung zu verheilen. Der Knochen gehört aber dazu und ist in der Lage sich strukturell und funktionell komplett wiederherzustellen. Aufgrund dessen spricht man bei der Knochenheilung auch nicht von einem Reparationsvorgang (mit Narbenbildung), sondern von einem Regenerationsprozess (ohne Narbenbildung) oder einer Restitutio ad integrum. Dieses komplexe Regenerationsvermögen ist von biologischen (Vitalitätsgrad) und von biomechanischen Faktoren (Stabilitätsgrad) abhängig. Um eine effektive Regeneration zu ermöglichen, müssen einige Rahmenbedingungen eingehalten werden, ohne welche sich eine verzögerte Heilung (delayed union) oder eine ganz ausbleibende Frakturheilung (nonunion) einstellen könnte. Prinzipiell lassen sich zwei Formen der Frakturheilung unterscheiden: Ohne Kallusbildung kommt die direkte Frakturheilung aus, wohingegen die indirekte Knochenheilung unter Kallusbildung erfolgt<sup>5</sup>.

#### **2.1.1 Direkte Frakturheilung**

Bei der direkten (primären) Frakturheilung spricht man je nach Größe des Frakturspalt es von Kontaktheilung oder Spaltheilung. Der als Kontaktheilung bezeichnete Prozess tritt auf, wenn kein Frakturspalt vorhanden ist und für eine absolut rigide Verbindung gesorgt ist (z.B. unvollständige Frakturen oder zeitnahe osteosynthetische Versorgung unter Kompression der Fraktarenden). Ist dies der Fall, können sich die Havers-Osteone frakturübergreifend verzahnen und direkt regenerieren<sup>6</sup>. Der lamelläre Knochen kreuzt dann in ursprünglicher Ausrichtung den Frakturspalt, sowohl ohne Zubildung von Kallusgewebe, als auch ohne Bildung von knorpeligen oder bindegewebigen Vorstadien<sup>4</sup>. Bei der sogenannten Spaltheilung (Spalt < 1mm) wird zunächst fibroblasten- und

kapillarreiches Granulationsgewebe gebildet, welches sich mit Hilfe von Osteoblasten weiter differenziert. Die Spaltheilung wird abgeschlossen, indem (ohne Kallusbildung) der primäre Geflechtknochen in lamellären Knochen umgebaut wird.

### **2.1.2 Indirekte Frakturheilung**

Der heute idealerweise als indirekte Frakturheilung bezeichnete Prozess, wird auch unter dem Begriff der sekundären Frakturheilung geführt. Es ist die natürliche Heilungsreaktion des Körpers auf nicht absolut stabil fixierte Frakturen. Auftretende interfragmentäre Beweglichkeit (IFB) führt dazu, dass temporär ein Fixationskallus gebildet wird, um die Frakturrenden zu stabilisieren<sup>7,8</sup>. Sowohl die Frakturspaltgröße als auch die interfragmentäre Beweglichkeit beeinflussen Art und Umfang der Kallusbildung. Dabei kann das Kallusgewebe periostalen, kortikalen oder endostalen Ursprungs sein. Der Heilungsprozess selbst erfolgt in vier sich überlappenden Phasen<sup>9,10</sup>.

Phase 1 („Entzündung“) ist gekennzeichnet durch die Bildung des Frakturhämatoms. Die sich mit dem Blut ansammelnden Entzündungszellen und Fibroblasten lösen eine Entzündungskaskade aus. Dadurch wird die Bildung neuer Blutgefäße ermöglicht.

Phase 2 („weicher Kallus“) ist geprägt durch die Bildung von Fibrin- und Kollagenstrukturen. Diese erste granulationsgewebige Überbrückung stellt den weichen Kallus dar.

Phase 3 („harter Kallus“) kalzifiziert den weichen Kallus durch Einlagerung von Kalzium. So entsteht ein ungeordneter Geflechtknochen.

Phase 4 („Remodelling“) Durch aktive Osteoklasten und Osteoblasten wird die ungeordnete Struktur des Geflechtknochens in die geordnete Struktur des lamellären Knochens umgebildet und zugleich überschüssiges Gewebe wieder abgebaut. Der Knochen wird dadurch an die spezifischen biomechanischen Belastungen angepasst.

### **2.1.3 Interfragmentäre Beweglichkeit**

Mit Hilfe interfragmentärer Bewegung (IFB) wird versucht, über eine stimulierte Kallusbildung die sekundäre Frakturheilung zu fördern. Die IFB nimmt dabei im Verlauf des Heilungsprozesses mit zunehmender Kallusbildung mehr und mehr ab<sup>11-14</sup>. Dieser Sachverhalt wird dadurch erklärt, dass die im Heilungsprozess gebildeten Gewebe progressiv rigider werden und weniger tolerant gegenüber Dehnung sind<sup>3,15</sup>. Bei stärkerer

IFB wird mehr Kallus gebildet, was allerdings nicht unbedingt mit einer erhöhten Biegesteifigkeit einhergehen muss. Einen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung der Kallusbildung hat die Frakturspaltgröße. Nachteilig wirkt sich ein zu großer ( $>2\text{mm}$ ) Frakturspalt auf die Kallusbildung und den Heilungsprozess aus<sup>12,13,16</sup>. Werden die Frakturenden unter Kompression fixiert, ist es prinzipiell nicht möglich die Effekte der IFB zu nutzen. Ebenfalls können positive Effekte durch die IFB nur beobachtet werden, wenn der Einfluss des Bewegungsumfanges berücksichtigt wird. Ohne ein bestimmtes Maß an IFB wiederum wird der Prozess der Kallusbildung nicht ausreichend gefördert<sup>17</sup>. Durch die Freiheit mindestens zwei Schraubenlöcher einer winkelstabilen Platte über dem Frakturspalt unbesetzt zu lassen, kann der Chirurg ebenfalls einen die Systemstabilität mindernden Effekt nutzen. Hierbei wird die Sicherheit der Osteosynthese durch Anpassung der Plattenlänge weiterhin gewährleistet<sup>18-20</sup>. Eine zu große IFB kann hingegen zu einer verzögerten Heilung (delayed union) oder gar zum Ausbleiben der Heilung (Non-Union) führen<sup>12,15</sup>.

Trümmerfrakturen mit mehreren Fragmenten tolerieren ein höheres Maß an IFB, weil sich die Gewebelastung besser verteilen kann<sup>21</sup>. Aus der verbleibenden Gefahr einer unzureichenden Kallusmineralisation resultiert das Risiko einer hypertrophen Pseudarthrose.

### **2.1.3.1 Einfluss der Bewegungsrichtung**

Durch die funktionale Belastung der Gliedmaße im Zusammenhang mit dem eingesetzten Osteosynthese-System wird die IFB im Umfang und ihrer Richtung beeinflusst<sup>14,22</sup>. Verschiedene Studien beschäftigen sich mit dem Einfluss der interfragmentären Bewegungsrichtung auf den Heilungsprozess. Einen positiven Einfluss scheinen axiale Krafteinflüsse zu haben<sup>12,22,23</sup>. Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass einwirkende Scher- und Zugkräfte die Heilung negativ beeinflussen können<sup>9,24</sup>. Park *et al.* weist wiederum einen generellen negativen Einfluss von Scherkräften zurück<sup>25,26</sup>.

### **2.1.3.2 Einfluss der Gewebespannung**

Bedeutsam für eine erfolgreiche Kallusbildung ist neben der Frakturspaltgröße<sup>13,16</sup> auch der Betrag, der durch die IFB erzeugten Gewebespannung sowie der erzeugte hydrostatische Druck<sup>4,12,27-29</sup>. Dadurch werden periostal und endostal Zellen aktiviert, die



ihrerseits weiches Kallusgewebe in Richtung Frakturspalt hinzubilden<sup>12</sup>. Die dehnungsinduzierte Zellaktivierung wird durch die jeweilige zelluläre Toleranz begrenzt<sup>4,27-29</sup>. Die interfragmentäre Gewebedehnung verhält sich invers proportional zur Frakturspaltgröße<sup>14,15</sup>. Der Sachverhalt lässt sich durch die Formel:  $\epsilon = \partial L / L$  ausdrücken (interfragmentäre Dehnung ( $\epsilon$ ), interfragmentäre Dislokation ( $\partial L$ ), Frakturspaltbreite ( $L$ ))<sup>15</sup>. Besonders kritisch ist die enorme Gewebedehnung, die durch Bewegung bei kleiner Frakturspaltbreite entstehen kann. Die Stabilität der Frakturversorgung bedingt die interfragmentäre Gewebedehnung und damit entscheidend die Art der Knochenheilung<sup>13</sup>. Bei absoluter Stabilität ( $\epsilon < 2\%$ ) erfolgt primäre Knochenheilung, bei relativer Stabilität ( $2\% < \epsilon < 10\%$ ) sekundäre Knochenheilung und bei einer zu starken Gewebedehnung ( $\epsilon > 10\%$ ) herrschen Resorptionsprozesse vor<sup>3</sup>. Das optimale Maß der Gewebedehnung liegt zwischen dem Minimum, welches für die Kallusbildung notwendig ist und dem Maximum, das eine Knochenüberbrückung erlaubt<sup>15</sup>. Nach Kenwright und Goodship liegt die optimale IFB zur Förderung sekundärer Knochenheilung zwischen 0.2mm und 1.0mm<sup>30-32</sup>.

#### **2.1.3.3 Dynamisierung der Cis Kortex**

Die Dynamisierung des interfragmentären Bereiches findet bei der Verwendung konventioneller Verriegelungsschrauben (LS) vorwiegend an der Trans-Kortex statt<sup>32-34</sup>. Daraus folgt eine asymmetrische Kallusbildung<sup>35</sup>.

Aktuelle Studien verfolgen das Ziel, unter Beibehaltung der Implantatfestigkeit, durch eine gleichmäßigere IFB, die ciskortikale Kallusformation zu fördern<sup>32</sup>. Gardner *et al.* konnten eine signifikante Reduktion der axialen Steifigkeit durch die ciskortikale Erweiterung der Schraubenlöcher erreichen<sup>36</sup>. Nach zyklischen *in vitro* Belastungstests konnten Gardner *et al.* zeigen, dass dies weder mit negativen Folgen für die Implantatfestigkeit, noch mit einem erhöhten Implantatversagen einhergeht. Ebenfalls ohne ciskortikal rigide fixiert zu werden, verfolgt dieses Ziel die von Bottlang *et al.* entwickelte „Far Cortical Locking Screw“ (FCL)<sup>37</sup>. Diese für die unikortikale Fixation entwickelte Verriegelungsschraube weist nur an ihrem distalen Ende einen gewindetragenden Teil auf, der sie in der Trans-Kortex verankert. Die angestrebte parallele IFB wird durch den im Durchmesser reduzierten gewindefreien Schraubenschaft ermöglicht, welcher eine freie Beweglichkeit im ciskortikalen Bohrloch zeigt. *In vitro* konnte beim Einsatz der FCL-Schraube in Verbindung mit versetzten und divergierenden Schraubenachsen eine höhere

Konstruktfestigkeit gegenüber Biege- und Torsionsbelastungen nachgewiesen werden<sup>37</sup>. Der *in vivo* Einsatz der FCL-Schraube am Schaf zeigt bei der postmortalen biomechanischen Testung nach neun Wochen mehr Kallus und höhere Torsionsteifigkeitswerte im Vergleich zur Standard-Locking-Screw<sup>33</sup>. Ein weiterer Ansatz wird mit der von Synthes<sup>®</sup> entwickelten „Dynamic Locking Screw“ (DLS) verfolgt. Hierbei wird die ciskortikale Beweglichkeit innerhalb der Schraubenhülse erzeugt und somit eine bikortikale Verankerung im Knochen ermöglicht. Döbele *et al.*<sup>32</sup> zeigten eine, aus der Dynamisierung resultierende Reduktion der axialen Implantatsteifigkeit, bei gleichbleibender Implantatfestigkeit in biomechanischen Untersuchungen am Kunststoffknochen. Damit konnte eine 50%ige Steigerung der IFB mit dadurch bedingter paralleler Kompression des Frakturspaltes erreicht werden. Die Verwendung der DLS verbessert die axiale Bewegung an dem Cis-Kortex, wodurch ein positiver Einfluss auf die Kallusbildung zu erwarten ist<sup>8,32</sup>.

## 2.2 Frakturversorgung

Ein Knochenbruch (Fraktur: lat. frangere: „brechen“) ist die Folge einer mechanischen Belastung, welche die mechanische Festigkeit des Knochens übersteigt und im Knochen zu Spannungen führt. Der Knochen kann dabei unter einer einmaligen Überlastung akut brechen oder unter zyklischer Belastung ermüden und brechen. Dies führt durch Bildung zweier oder mehrerer Bruchstücke (Fragmente) mit oder ohne Verschiebung (Dislokation) zu einer pathologischen Beweglichkeit und zum Verlust der Stützfunktion des Knochens<sup>4,38</sup>. Bei der Frakturversorgung kann grundsätzlich eine konservative von einer operativen Behandlung unterschieden werden. Im Weiteren wird der Fokus ausschließlich auf das operative Behandlungskonzept gelegt, die sogenannte Osteosynthese.

### 2.2.1 Möglichkeiten der Fraktуреinteilung

Eine Systematik für die große Zahl von Frakturformen zu entwickeln, war nicht nur im Hinblick auf eine Vergleichbarkeit im Rahmen von Studien (Qualitätssicherung) notwendig, sondern auch zur Ableitung der jeweils geeigneten Therapie. Die Vielzahl von Frakturmöglichkeiten zu ordnen und einzuteilen, wird aber oft nur unter Beschränkung auf ein differenzierendes Merkmal möglich. Eine übliche Einteilungsform beschränkt sich zum Beispiel auf die Anzahl der Frakturfragmente ( $1, \leq 3, > 3$ ). Dabei werden Frakturen mit

mehr als drei Fragmenten als Trümmerfrakturen bezeichnet. Auch die Lokalisation der Fraktur am Knochen (diaphysär, metaphysär, Gelenkfraktur, Luxationsfraktur) oder die Vollständigkeit der Fraktur (komplett, inkomplett) kann zur Unterscheidung herangezogen werden. Die Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO-Foundation) hat eine umfangreichere Klassifikation entwickelt. Diese berücksichtigt neben dem Knochen, auch die Lokalisation am Knochen, die Möglichkeit einer Gelenkbeteiligung sowie den Schweregrad der Fraktur. Dabei wird die komplexe Information in einen alphanumerischen Code übersetzt. Eine einfache diaphyseale Tibiafraktur  $>30^\circ$  wird beispielsweise mit 42-A2 bezeichnet<sup>5</sup>. Auch nach Tscherny und Oestern kann man Frakturen komplex einteilen. Dazu wird bei offenen und geschlossenen Frakturen, besonders der Umfang des, die Fraktur begleitenden, Weichteilschadens berücksichtigt<sup>39</sup>. Speziell im anglo-amerikanischen Bereich werden offene Frakturen nach Gustilo/Anderson klassifiziert. Auch hier wird der Schweregrad eines begleitenden Weichteilschadens in die Beurteilung einbezogen. Außerdem kann der Entstehungshintergrund, mit der auf den Knochen einwirkenden Kraft, zur deskriptiven Unterteilung herangezogen werden. (Quer-, Schräg-, Biegungs-, Spiral-, Berstungs-, Kompressions-, Abriss-, Abscher-, Grünholz-, Ermüdungs- oder Spontan-Frakturen)<sup>40</sup>.

### **2.2.2 Grundprinzipien der Frakturversorgung**

Die Gründung der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO-Foundation) im Jahr 1958 war ein wichtiger Antrieb, um die damals ungenügende operative Frakturversorgung zu verbessern. Auf Forschungs-, Entwicklungs-, Schulungs- und Dokumentationstätigkeit basierend, wurden vier Ziele formuliert, die auch heute noch Gültigkeit haben<sup>3,6</sup>:

- Anatomische Reposition
- Stabile innere Fixation
- Erhalt der Knochendurchblutung
- Frühe postoperative aktive Mobilisation

Während bei Frakturen mit Gelenkbeteiligung eine anatomische Reposition und stabile Fixation der gelenkbildenden Skelettanteile anzustreben ist, kann bei diaphysären Frakturen auf den fugenlosen Kontakt der einzelnen Fragmente verzichtet werden<sup>41</sup>. In diesem Fall zielt die Osteosynthese auf eine überbrückende Stabilisierung ab unter Wiederherstellung von Achse, Länge und Rotation des betroffenen Knochens<sup>1,15</sup>. Der Grund für diesen Paradigmenwechsel kann in der damals zunehmenden Erkenntnis gelegen

haben, dass bei exakter Reposition und zu rigiden Fixationssystemen zahlreiche die Knochenbruchheilung verzögernde Komplikationen auftraten<sup>1,42,43</sup>. Die vor allem aus der eingeschränkten Blutversorgung des Knochens resultierenden Komplikationen beinhalteten sowohl verzögerte Heilungen (delayed union), ausbleibende Heilungen (nonunion), Wiederholungsbrüche bei Implantatentfernung (refracture) als auch Infektionen (infection)<sup>3</sup>. Bei der Evaluation üblicher Operationstechniken wurde deutlich, dass diese ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf die Blutversorgung im Frakturbereich hatten. Seit nun mehr als drei Jahrzehnten wird die Weiterentwicklung der Osteosynthese durch eine schonende Behandlung der Frakturzone geprägt. Die sogenannte „biologische Osteosynthese“ folgt dem Grundsatz einer „no touch technique“, um sowohl die Stabilität der Frakturregion sowie die Erhaltung der Vitalität zu gewährleisten<sup>1,41,44-46</sup>. Ziel der „biologischen Fixationstechnik“ ist eine durch relative Stabilität geförderte sekundäre Knochenheilung<sup>3</sup>. Durch die biologische Fixation werden neben verbesserten Heilungsraten auch weniger Knocheninfektionen und Refrakturierungen nach Implantatentfernung sowie ein geringerer Einsatz von Knochentransplantaten beobachtet<sup>1,46</sup>.

Im Zuge der fortschreitenden inneren Osteosynthese wurden auch die Implantate überprüft und die im Jahr 1969 entwickelte Spann-Gleitloch-Platte („Dynamic Compression Plate“ – DCP)<sup>47,48</sup> zur „Limited Contact – DCP“ (LC-DCP) weiterentwickelt, sodass die Kontaktfläche von Platte zu Periost um 50% minimiert wurde<sup>1,15,41,45,49</sup>. Neben diesem Verfahren der interfragmentären Kompression (z.B. DCP-Platten) ist es möglich Osteosynthesen auch unter intramedullärer (z.B. Marknagelung) und extramedullärer Schienung (z.B. Fixateur externe/interne) durchzuführen. Welches der zur Verfügung stehenden Implantate eingesetzt wird muss jeweils indikationsbedingt entschieden werden. In der vorliegenden Studie wurde die LCP-Platte als Fixateur-interne verwendet und das Prinzip einer winkelstabilen Osteosynthese verfolgt. Eine winkelstabile Osteosynthese wird mit einem System erreicht, bei dem die im Knochen verankerten Schrauben mit einem die Fraktur überbrückenden Träger so verbunden sind, dass sie sich diesem gegenüber nicht in ihrem Befestigungswinkel verschieben können<sup>43</sup>. Dabei findet die winkelstabile Osteosynthese seit längerem als Fixateur-externe vielfältige Anwendungsmöglichkeiten. Über den Einsatz in der Wirbelsäulenchirurgie verbreitete sich die Anwendung von winkelstabilen Systemen dann auch als Fixateur-interne. Um je nach Bedarf die Vorteile einer Verriegelungsplatte oder die einer Kompressionsplatte bei einem

Implantat anwenden zu können, weisen neuere Verriegelungsplatten sogenannte Kombinationslöcher auf<sup>43,45,50,51</sup>.

Nach neuen Erkenntnissen im Rahmen der biologischen Osteosynthese wird eine gewisse interfragmentäre Bewegung (IFB) als ein entscheidender biomechanischer Faktor für die Stimulation der sekundären Frakturheilung angesehen<sup>12,43</sup>. Der Vollständigkeit halber muss erwähnt werden, dass eine IFB auf verschiedene Arten ermöglicht werden kann (Castverband, Marknagelosteosynthese, Fixateur-externe-System, elastische Plattenosteosynthese als Fixateur-interne). Abhängig von der System-Steifigkeit, variiert die Möglichkeit der IFB zum Teil erheblich<sup>8,52</sup>. Auf eine ausführliche Beschreibung einzelner Methoden wird im Weiteren verzichtet, da in der vorliegenden Studie ausschließlich die elastische Plattenosteosynthese Verwendung fand.

Einen negativen Einfluss auf die System-Steifigkeit hat der Abstand zwischen Implantat und Knochen<sup>3,20,50</sup>. Bei Osteosynthesen, die dem Prinzip eines Fixateur-interne folgen, ist somit die System-Steifigkeit aufgrund des geringen Abstandes zum Knochen relativ hoch. Deshalb wird über das Schraubendesign versucht, die Dynamisierung interfragmentärer Bereiche zu fördern.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Aufbau der Studie**

Mit der Bewilligungsnummer 183/2010 wurde vom Kantonalen Veterinäramt Zürich diese, 20 Versuchstiere (einschließlich 2 Reservetiere) umfassende und den gesetzlichen Tierschutzbestimmungen entsprechende Tierstudie genehmigt. Verwendet wurden ausschließlich adulte weibliche Alpenschafe mit einem Durchschnittsalter von  $32,6 \pm 3,1$  Monaten und einem Durchschnittsgewicht von  $73,9 \pm 4,3$  kg, die in 3 Gruppen zu je 6 Tieren eingeteilt wurden.

Durch eine Tibiaquerosteotomie wurde ein 3 mm breiter Defekt an der Tibiadiaphyse (links/rechts = 1/1) gesetzt und mit einer 6-Loch-LCP-Platte (426.561 LCP 4.5/5.0, breit, 6 Löcher, Länge 115,8 mm, Breite 17,5 mm, Höhe 6 mm, Reintitan) sowie 6 dynamischen Kopfverriegelungsschrauben stabilisiert, die sich in den 3 Gruppen unterschieden (*Tabelle 8.2.1.1 & Abbildung1*). Der Zeitraum zwischen Operation und Schlachtung erstreckte sich über 9 Wochen, woran sich verschiedene Untersuchungen zur Beurteilung des Heilungsverlaufes anschlossen.

## 3.2 Implantate

Die eingesetzten Implantate wurden durch Synthes GmbH (Synthes<sup>®</sup>, Oberdorf, Schweiz) hergestellt und zur Verfügung gestellt. Zur Anwendung kamen 20 LCP-Platten (426.561 LCP 4.5/5.0, breit, 6 Löcher, Länge 115,8 mm, Breite 17,5 mm, Höhe 6 mm, Reintitan), 42 Kopfverriegelungsschrauben und 78 dynamische Kopfverriegelungsschrauben mit Durchmesser 5.0 (*Abbildung1*).

### 3.2.1 Design der DLS-Schrauben

Um die erwünschte Mobilität mit der notwendigen Stabilität zu verbinden, besteht die DLS-Schraube aus einem in die Gewindehülse eingebetteten Kopf-Verriegelungs-Pin. Diese Schraubenkonstruktion ermöglicht eine elastische Bewegung des Schraubenkopfes in Relation zur Gewindehülse von maximal 0,45 mm. Dabei bleiben die Verbindungen zwischen Schraubenhülse und Knochen sowie zwischen Schraubenkopf und Platte absolut stabil. Die DLS-Schrauben wurden mit Hilfe einer Kobalt Chrom Legierung gefertigt. (*Abbildung2a*)

### 3.2.2 Design der FCL Schrauben

Bei den FCL Schrauben wurden wie durch Bottlang *et al.*<sup>33</sup> beschrieben, der plattennahe Teil des Knochengewindes einer Kopfverriegelungsschraube (Titanlegierung) entfernt. Der so entstandene Schaftteil mit Durchmesser 3.5mm weist bei allen Schrauben die gleiche Länge auf und wurde so gewählt, dass die maximale Verankerung in der Trans-Kortex gewährleistet ist. Die Bewegung, welche durch das Spiel (Kerndurchmesser-Knochengewinde zu Schaft) ermöglicht wird, beträgt 0.45mm (*Abbildung2b*)

## 3.3 Management der Versuchstiere

Die verwendeten Tiere wurden aus der abteilungseigenen Schafherde (Staffeleggghof AG, Familie Knüsel, Staffeleggghof 874, 5024 Küttigen, Schweiz) nach den Kriterien Größe, Gewicht (68-85kg) und Alter (2-3 Jahre) ausgesucht. Alle Tiere waren klinisch gesund. Mit transrektaler & transabdominaler Ultraschall Diagnostik wurde eine Trächtigkeit ausgeschlossen. Nach der Behandlung mit Prostaglandin F2alpha/Dinoprost (0,01 mg/kg KGW s.c.; Dinolytic<sup>®</sup>; Pfizer AG, Zürich, Schweiz) konnte auch eine Frühgravidität ausgeschlossen werden. Tierseuchenrechtlich wurden alle Tiere serologisch negativ auf

Maedi-Visna Antikörper getestet (Virologisches Institut der Vetsuisse-Fakultät Bern). Alle Tiere wurden gegen Clostridien-/Pasteurelleninfektionen mit Ovilis<sup>®</sup> Heptavac P (2 ml s.c.; Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) und Moderhinke mit Footvax<sup>®</sup> (2 ml s.c.; Schering-Plough Animal Health Ltd., New Zealand) vakziniert. Dazu wurden zwei Injektionen im Abstand von 4 bis 6 Wochen zur Grundimmunisierung durchgeführt, gefolgt von einer jährlichen Wiederholungsimpfung. Moxidectin (0,2 ml/kg KGW 2mal im Abstand von 14 Tagen; Cydectin<sup>®</sup>; 0,1% orale Lösung; Fort Dodge Animal Health Australia) wurde zur antiparasitären Behandlung verwendet. Alle Tiere des Bestandes wurden zweimal jährlich geschoren (Frühjahr und Herbst) und alle 6 Wochen einer Klauenpflege unterzogen, mit gleichzeitiger Überprüfung des Gesundheitsstatus. Etwa 10 Tage vor der geplanten Operation wurden die Tiere zum Tierspital transportiert und dort zur Eingewöhnung aufgestellt. Zwei Tage praeoperationem wurde eine klinische Allgemeinuntersuchung durchgeführt und mittels Vacutainer-System (Belliver Industrial Estate, Plymouth, Grossbritannien) venöses Blut entnommen, welches hämatologisch (EDTA-Blut) und blutchemisch (Serum) untersucht wurde, um gesundheitsbezogene Operationsrisiken auszuschließen. Zugleich wurde das Operationsfeld (einschließlich Kniefalten- und Unterbauchbereich) sowie der Hals beidseits im Jugularvenenbereich geschoren und eine Klauenpflege durchgeführt. 24 Stunden vor dem Operationstermin wurden die Tiere einer Futterkarenz ausgesetzt. Wasser stand weiterhin ad libitum zur Verfügung.

### **3.4 Identifikation der Tiere**

Die sichere Identifikation der Tiere wurde mit projektbezogener Ohrmarke (Allflex<sup>®</sup>) und subkutan an der linken Halsseite appliziertem Mikrochip (RID<sup>®</sup> RF-Identification Technology, Data Mars AG, Lugano, Schweiz) gewährleistet.

### **3.5 Anästhesie**

Die Prämedikation erfolgte im Anschluss an eine präanästhetische Untersuchung intramuskulär mit dem Sedativum Xylazin (0,1mg/kg KGW; Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) und dem Analgetikum Buphrenorphin (0,01 mg/kg KGW; Temgesic<sup>®</sup>, Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz).

Der Transport in den Operationssaal erfolgte 30 Minuten später. Der Bereich um die Vena jugularis wurde nachgeschoren, mit Chlorhexidin haltiger Seife (Hibiscrub<sup>®</sup>, SSL Healthcare Schweiz AG, Pratteln, Schweiz) gewaschen, mit Ethanol entfettet und eine Hautdesinfektion mit einem Hautdesinfektionsmittel (Chlorhexidinlösung, hergestellt für

das Tierspital der Universität Zürich durch G. Streuli & Co. AG, Uznach, Schweiz) durchgeführt. Der in die Vena jugularis platzierte Venenverweilkatheter (BD Angiocath<sup>TM</sup>, 2.1\*83mm, Becton Dickinson Infusion Therapy Systems Inc., Utah, USA) diente zur Applikation folgender Medikamente zur Infektionsprophylaxe und Analgesie: Benzylpenicillin (30000 I.E./kg KGW; Penicillin Natrium Streuli, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz), Gentamicin (4mg/kg KGW; Vetagent<sup>®</sup>, Vetrinaria AG, Zürich, Schweiz) und Carprofen (4mg/kg KGW; Rimadyl<sup>®</sup>, Pfizer AG, Zürich, Schweiz). Anschließend erfolgte eine subkutane Injektion von equinem Tetanus-Antitoxin (3000 I.E.; Tetanus-Serum Intervet, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz).

Zur Narkoseeinleitung wurden intravenös Diazepam (0,1 mg/kg KGW; Valium<sup>®</sup>, Roche Pharma AG, Reinach, Schweiz), Ketamin (3-5mg/kg KGW; Narketan 10<sup>®</sup>, Vetoquinol AG, Bern, Schweiz) und Propofol (0,2-0,4 mg/kg KGW; Propofol<sup>®</sup> 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) appliziert. Der Larynx wurde lokal mittels Lidocain Spray (10-20 mg Lidocain, Xylocain<sup>®</sup> Pumpspray, Astra Zeneca AG, Zug, Schweiz) betäubt. Nach Intubation der Tiere (Tubus Grösse 11 bis 12, veterinary endotracheal tube, Surgivet, Waukesha) wurde der Isofluranverdampfer angeschlossen (1-1,5 Vol%, Isoflo<sup>®</sup>, Abbott AG, Baar, Schweiz). Zur Kreislaufstabilisierung diente eine intravenöse Dauertropfinfusion bestehend aus Ringer-Laktat (10 ml/kg KGW/h, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz). Eine konstante Menge an Propofol (1-6 mg/kg KGW/h, Propofol<sup>®</sup> 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) appliziert durch eine Spritzenpumpe führte zu einer balancierten Anästhesie. Die Narkoseüberwachung erfolgte anhand EKG, Kapnografie, Pulsoxymetrie und invasiver Blutdruckmessung. Die Kornea wurde mit einer epithelschützenden Augensalbe (Vitamin A; Bausch & Lomb, Swiss AG, Steinhausen/ZG, Schweiz) vor Austrocknung bewahrt.

### **3.6 Operation**

Die Lagerung der Schafe erfolgte je nach der zu operierenden Tibia gleichseitig, wobei die kontralaterale Hintergliedmaße nach craniolateral ausgebunden wurde. Eine absaugbare OP-Matte unterstützte die Stabilität der Lagerung. Vor dem Eingriff wurde die entsprechende Hintergliedmaße nachgeschoren, mit Seife gewaschen (Hibiscrub<sup>®</sup>, SSL Healthcare Schweiz AG, Pratteln, Schweiz), entfettendem 90%igem Ethanol und einem Hautdesinfektionsmittel (Chlorhexidinlösung hergestellt für Tierspital der Universität Zürich durch G. Streuli & Co. AG, Uznach, Schweiz) vorbereitet.



### 3.6.1 Ablauf der Operation

Nach einer sterilen Abdeckung des Operationsfeldes wurde für den medialen Zugang zur Tibiadiaphyse zunächst mit einem Skalpell (22 Klinge) ein 15-18 cm langer Hautschnitt durchgeführt (3 fingerbreit distal des Kniegelenkes bis drei fingerbreit proximal des Tibiotarsalgelenkes). Mit Hilfe eines Elektroauters (Bowa electronic GmbH, Gomaringen, Germany) zur Blutstillung wurde die oberflächige und tiefe Faszie präpariert. Die genaue Bezeichnung der zu setzenden Bohrungen und der dazugehörigen Plattenlöcher erfolgte von proximal nach distal (von Plattenloch 1 bis 6). Mit Hilfe eines Plattenbiegers (Synthes<sup>®</sup>, Oberdorf, Schweiz) wurde die Schnittlehre (4 Loch, Broad) einmalig der Tibiadiaphyse angepasst. Die Lochdistanz der Lehre über dem Frakturspalt war mit 2,4mm kleiner als beim Implantat, da mit einem Sägeverlust von 0.6mm gerechnet werden musste. Ein Frakturspalt von 3mm wurde mit Hilfe eines Abstandshalters hergestellt. Gummiringe (Durchmesser 2.0mm) wurden als Distanzhalter auf der Schnittlehre positioniert (2 proximal, 2 distal) und die Schnittlehre mit Kirschner Drähten (2.0\*200mm; 292.000.201) an den Enden temporär fixiert. Unter Verwendung von LCP Bohrbüchsen (324.176; Durchmesser 3.2mm) und einem 3.2mm LCP Bohrer (310.310) wurde monokortikal gebohrt und die Lehre mit 4.0mm Verriegelungsschrauben (SD25 L16-18mm, Stahl, 02.204.016-18) monokortikal in 2mm Abstand zum Knochen befestigt. Dazu wurde der selbsthaltende Schraubendreher Stardrive T25 (314.119) mit Drehmomentbegrenzer 4Nm (511.774) mit CAD Compact Air Drive Kupplung verwendet. Nachdem die distalen und proximalen Löcher (1 & 6) gebohrt und verschraubt waren, wurden die Löcher 2 & 5 versorgt. Die Osteotomie mit der oszillierenden Säge (Synthes<sup>®</sup>, Modell 519.150, Sägeblatt Modell 519.150, 70/49\*14\*0.6/0.4mm, Oberdorf, Schweiz) und Schnittlehre wurde unter konstanter Kühlspülung mit steriler 0,9%iger Kochsalzlösung durchgeführt. Das umliegende Gewebe wurde durch Verwendung von Hohmannhebeln geschützt. Im Anschluss wurden die 4.0mm Schrauben entfernt und die Schnittlehre abgenommen. Die Platte (LCP 5.0 Broad Titan, 426.561) wurde mit Hilfe des Plattenbiegers (Synthes<sup>®</sup>, Oberdorf, Schweiz) analog der Schnittlehre angepasst und auch hier je 2 Gummiringe (Durchmesser 2mm) proximal und distal positioniert. Anschließend wurde ein, von Synthes speziell angefertigter 3mm Abstandshalter in den Frakturspalt eingesetzt und die Knochenenden mittels Repositionszangen korrekt positioniert. Daraufhin wurde die Platte ebenfalls zunächst monokortikal im Abstand von 2mm zum Knochen mit den 4.0mm Schrauben, die zuvor die Schnittlehre fixierten, platziert. Hierbei wurden zunächst die Löcher 2 & 5, danach die distalen/proximalen Löcher (1 & 6)

versorgt. In die noch unbearbeiteten Löcher 3 und 4 wurden unter Verwendung der 5.0mm LCP Bohrbüchse für den 4.3mm Bohrer und dem 4.3mm LCP Bohrer bikortikale Bohrungen gesetzt. Die Längenbestimmung der zu verwendenden Schrauben erfolgte mit einem Tiefenmessgerät (319.100). Im Anschluss wurden die 5.0mm Schrauben gesetzt, wobei der selbsthaltende Schraubendreher Stardrive (T25, 314.119) mit Drehmomentbegrenzer (TLZ, 4Nm, 511.774) mit CAD Compact Drive Kupplung wieder zum Einsatz kam. Erst wurde Schraube 3, danach Schraube 4 gesetzt. Anschließend wurden die temporären 4.0mm Fixationsschrauben durch bikortikale Bohrungen und 5.0mm Schrauben auf die gleiche Weise wie Schraube 3 & 4 ersetzt. (Reihenfolge 2, 5, 1, 6). Die als Distanzhalter dienenden Gummiringe wurden mit dem Skalpell durchtrennt und entfernt. Anschließend wurden alle Schrauben mit einem Drehmomentbegrenzer (TLA und Griff (397.705)) auf 4Nm nachgezogen. Der Verschluss der Wunde erfolgte dreischichtig. Eine Kürschner Naht mit resorbierbarem Nahtmaterial (2-0 Vicryl®, Johnsons & Johnson Int., Brüssel, Belgien) verschloss die mediale Faszie. Die Unterhaut wurde durch eine fortlaufende Subkutannaht (2-0 Vicryl®, Johnsons & Johnson Int., Brüssel, Belgien) versorgt, gefolgt von im 5mm Abstand gesetzten Klammern eines Staplers (Auto Suture Appose ULC® 35W, REF8886803712, United States Surgical, Norwalk, USA) zum endgültigen Wundverschluss.

Die Operation mit DLS/FCL Schrauben glich dieser Methode bis auf folgende Besonderheit:

- Bevor die DLS/FCL Schrauben eingesetzt werden konnten, wurde jeweils mit 5.0mm Stahl Kopfverriegelungsschrauben ein Gewinde vorgeschnitten.

Gegen Ende der Operation wurde eine neue projektbezogene Ohrmarke (Allflex®) eingezogen und der zur Identifikation dienende Mikrochip (RID® RF-Identification Technology, Data Mars AG, Lugano, Schweiz) subkutan an der linken Halsseite implantiert. Nachdem Kontrollröntgenaufnahmen (*Kapitel 3.7.4*) und ein Cast-Verband (*Kapitel 3.7.5*) angefertigt wurden, konnte die Anästhesie ausgeleitet werden. (*Abbildung3*)

### **3.7 Postoperatives Management**

#### **3.7.1 Aufwachphase**

Die Extubation, der Transport der Tiere sowie die Aufwachphase im nahegelegenen Stall wurden tierärztlich überwacht. Dort standen die Tiere in mit Spänen und Stroh eingestreuten Einzelboxen (1\*2m), bei freiem Zugang zu Wasser und Heu.

#### **3.7.2 Supportsystem**

Direkt post operationem wurden die Tiere in ein Hängesystem (entwickelt von Ruedi Keller, Equine Hospital, Rescue group, Vetsuisse-Fakultät Zürich) verbracht. Dieses netzartige Hängesystem ermöglichte es, dass die Tiere ihre Beine entlasten konnten, ohne sich dabei direkt niederzulegen. Somit konnte gleichzeitig ruckartigen Bewegungen vorgebeugt und die Gefahr einer Plattendeformation und Refraktur der Tibia auf ein vertretbares Maß gemindert werden. Der Kot- und Urinabsatz wurde durch das Hängesystem in keiner Weise beeinträchtigt. Ab der dritten Woche post operationem wurden die Tiere ohne Supportsystem aufgestellt. Während der gesamten Zeit wurden sie zweimal täglich auf den Sitz des Hängesystems, ihr Allgemeinbefinden, den Sitz des Verbandes und auf eventuell entstandene Druckstellen kontrolliert. Diese wurden gegebenenfalls mit Bepanthen<sup>®</sup> plus (Bayer AG, Zürich, Schweiz) versorgt und das Netz zusätzlich abgepolstert.

#### **3.7.3 Medikation**

Zur Aufrechterhaltung der Analgesie kamen zwei aufeinander folgende Buphrenorphin-Injektionen jeweils im Abstand von 4 Stunden zur Anwendung. Die über weitere 3 Tage andauernde, antibiotische, analgetische und antiphlogistische Therapie bestand aus Benzylpenicillin (b.i.d.) und Carprofen/Gentamicin (s.i.d.).

#### **3.7.4 Röntgen**

Um die Lage der Implantate sowie den Heilungsverlauf zu dokumentieren, wurden direkt post operationem und wöchentlich ab der dritten Woche post op mit einer mobilen Röntgenröhre (Diagnostic xray unit, Model orange 8016 HF, AC 220 V, raymed medical x-ray, Düringen, Schweiz) Röntgenbilder angefertigt.

#### **3.7.4.1 direkt post operationem**

Die operierte Gliedmaße wurde in zwei Ebenen (mediolateral: 62 kV, 2,5 mAs und kaudokranial: 65 kV, 2,5 mAs) auf dem digitalen Röntgenfilm (24 \* 30 cm, IP CASSETTE type C, Fuji Photo Film Co. Ltd., Japan) projiziert.

#### **3.7.4.2 ab 3 Wochen post operationem**

Röntgenaufnahmen entstanden ab der dritten Woche post operationem wöchentlich bis zur Schlachtung in der neunten Woche post operationem. Das jeweilige Tier wurde durch eine Hilfsperson sitzend fixiert. Nach Entfernung des Castverbandes wurde eine kraniokaudale Aufnahme (65 kV, 2,5 mAs) erstellt. Nach ipsilateraler Lagerung auf der Seite der operierten Gliedmasse konnten anschließend 2 Winkelaufnahmen mit 275° und 265° zur Achse geschossen werden (62 kV, 2,5 mAs).

#### **3.7.5 Cast-Verband**

Ziel des Cast-Verbandes war es die eingesetzten Implantate vor zu großen Krafteinwirkungen durch Schaf typische Verhaltensweisen zu schützen. Dazu wurde die gesamte Hintergliedmaße ab dem Kniegelenk nach distal immobilisiert. Nach Wundabdeckung mittels Mesorb® (15\*23cm/6\*9.2 in, Mölnlycke Health Care AB, Göteborg, Schweden) erfolgte eine ausreichende Polsterung mit unbeschichteter Watte (FLAWA® Pressrollwatte, FLAWA AG, Flawil, Schweiz) unter besonderer Berücksichtigung des Zwischenklauenspaltes, der Afterklauen sowie der Achillessehne. Elastische Binden (Elastomull®Haft, BSN medical GmbH & Co., Hamburg, Deutschland) fixierten die Polsterung. Um das Entfernen des Castverbandes zu erleichtern, folgte darauf eine Schicht mit Krepp-Papierbinden (Cello-Crépe®, IVF Hartmann AG, Neuhausen, Schweiz). Mit je 3 bis 4 Castbinden (Scotch Cast®Plus, 7,6cm, Laboratoires 3M Santé, Frankreich) konnte ein stabiler zirkulär gewickelter Gipsverband angelegt werden. Die äußere Schicht bestand aus der Umwicklung mit einer Pflasterbinde (Isoelast®, IVF Hartmann AG, Neuhausen, Schweiz). Eine wasserabweisende Schicht aus Klebeband (Tesa®, AG, Hamburg, Deutschland) distal um den Verband schützte zusätzlich vor Feuchtigkeitseintritt.

Ab der dritten Woche post operationem wurde wöchentlich, zeitgleich mit den Röntgenaufnahmen, ein Verbandswechsel durchgeführt. Die Hautklammern wurden beim ersten Verbandswechsel entfernt und die Tiere aus dem Supportsystem genommen. Die weitere Aufstallung erfolgte in 2er Gruppen auf 2,5\*2,5m.

### **3.7.6 Injektion der Fluoreszenzfarbstoffe**

Die zur Fluoreszenz-Untersuchung benötigten Farbstoffe Calcein-Grün und Xylenol-Orange wurden jeweils frisch vor Gebrauch angemischt. In einer Dosierung von 1ml/kg mit maximal 20ml pro Applikationsort wurden die Farbstoffe subkutan injiziert. Die Gaben von Calcein-Grün erfolgten in der vierten Woche, die von Xylenol-Orange in der siebten Woche post operationem.

### **3.8 Gewinnung der Proben**

In der 9. Woche post operationem wurden die Tiere zur Probengewinnung in die Schlachthalle der Universität Zürich verbracht, wo sie nach Betäubung (Bolzenschuss) durch Blutentzug getötet wurden. An den beidseits separierten Hintergliedmaßen wurden die Tibiae so freipräpariert, dass sie vollständig vom umgebenden Weichteilgewebe befreit wurden. Die Fotodokumentation erfolgte mit einer Spiegelreflexkamera (Übersicht F5.0 1/125; Makro F8.0 1/200; Nikon D5000, Nikon AG, CH-8132 Egg/ZH) und die radiologische Dokumentation im Faxitron (55kV, 6s, Cabinet x-ray-faxitron series, model 43855 A, Hewlet Packard, Mc Minnville Division, Oregon, USA) in den Ebenen AP, ML, sowie den bekannten Winkeln 275° und 265°. Mit in 0,9%iger NaCl-Lösung getränkter Gaze umwickelt und gekühlt, wurden die Knochen für den Transport zur biomechanischen Testung vorbereitet.

### **3.9 Biomechanische Testung**

Die biomechanische Testung fand am „Institute for Surgical Technology and Biomechanics“ (ISTB) der Universität Bern statt. Durch die Kühlungs- und Befeuchtungsmaßnahmen in getränkter Gaze (0,9%ige NaCl-Lösung) wurde sichergestellt, dass die Knochen nicht an Elastizität verloren und nicht der Austrocknung ausgesetzt wurden. Die Testung erfolgte auf Torsionssteifigkeit mittels Servo-Hydraulik (MTS, 858 Mini Bionix®, Load Cell Range 0-100 Nm, USA).

Zur Vorbereitung wurden zunächst die Implantate der operierten Tibiae entfernt. Um später in der Kunststoff-Einbettung besseren Halt zu finden, wurden die Knochen an ihrem distalen Ende zweimal angebohrt (3,5mm Bohrer und Air Drive Bohrmaschine, Synthes®, Oberdorf, Schweiz) und Holzschrauben (3,5 \* 25mm) eingedreht. Die Einbettungsformen (Eigenbau ISTB, Universität Bern, *Abbildung 4*) wurden mit handelsüblicher Handcreme eingefettet, um nach der Testung das Herauslösen der Proben zu erleichtern. In achsen-senkrechtlicher Ausrichtung wurden die Knochen mit Stellschrauben proximal und distal in

der Einbettungsform fixiert, welche anschließend mit Polymethylmetacrylat (PMMA, 40% Pleximon: 60% Plexigum, Firma Röhm, Deutschland) befüllt wurden. Um den Einfluss der Kraftwirkungsrichtung zu untersuchen, wurden die intakten Tibiae mit konstanter Winkelgeschwindigkeit von  $0,1 \text{ }^\circ/\text{s}$  zweimal bis  $\pm 10 \text{ Nm}$  in beide Richtungen (Sequenz: internal-external-internal-external) untersucht (non destructive test). Um die Variabilität der Steifigkeit verschiedener Drehrichtungen mit der Variabilität aufeinanderfolgender Zyklen der gleichen Drehrichtung untersuchen zu können, wurde die absolute Veränderung der Steifigkeit zwischen den zweiten Zyklen jeder Drehrichtung ( $e_2/i_2$ ) und zwischen dem ersten und zweiten Zyklus der externen Rotation ( $e_2/e_1$ ) miteinander verglichen. Zur Untersuchung der Bruchmomente wurden die Knochen bis zum Bruch getestet (destructive test). Die aufgezeichneten Winkel-Drehmomentverläufe (Teststar 4.0D) dienten zur Bestimmung der Torsionssteifigkeitswerte (Linearregression über das Intervall  $0 - m_{90}$  in  $\text{Nmm}/^\circ$ , wobei  $m_{90}$  90% des Bruchmomentes entspricht). Die Kallusregion der operierten Tibiae, begrenzt durch das zweite Schraubenloch proximal bzw. distal der Frakturzone, wurde nach Abschluss der Analysen mittels oszillierender Säge (Synthes<sup>®</sup>, Oberdorf, Schweiz) abgesetzt und in 40%igen Alkohol eingelegt.

### 3.10 Aufbereitung der Proben

Zur Vorbereitung der histologischen Untersuchung durchliefen die Proben zunächst eine aufsteigende Alkoholreihe zur Entwässerung. Die eindeutige Kennzeichnung erfolgte über Papierstreifen im Glas und über Aufkleber auf Deckel & Glas. Zur Beschriftung mit der projektbezogenen Tiernummer diente ein Bleistift. Die Umwicklung der Gläser mit Aluminiumfolie schützte die Proben vor Zersetzung der Fluoreszenzfarbstoffe. Der Mediumwechsel folgte diesem Laborplan:

- 7 Tage in 40%igem Alkohol
- 2 x 24h in 50%igem Alkohol
- 2 x 24h in 70%igem Alkohol
- Mikro-CT Analyse
- 2 x 24h in 80%igem Alkohol
- 1 x 24h in 90%igem Alkohol
- 1 x 24h in 96%igem Alkohol
- 4 x 24h in 100%igem Alkohol
- 1 x 24h in Xylol Vakuum
- 1 x 72h in Xylol Vakuum

Die alkoholischen Lösungen wurden stets selbst im entsprechenden Verhältnis mit entionisiertem Wasser und 100%igem Alkohol (Ethanol KA, Kantonsapotheke Zürich, Schweiz) hergestellt. Das Einlegen in Xylol (Xylol KA, Kantonsapotheke Zürich, Schweiz) diente der Entfettung. Die entwässerten und entfetteten Knochenfragmente wurden in flüssiges Methylmetacrylat (MMA) verbracht und im Vakuum bei 4°C für 7 Tage infiltriert. Für die Herstellung des MMA wurden Methacrylacid-methylester (Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz), Dibutylphthalat (Merck-Schuchardt® OHG, Hohenbrunn, Deutschland) und Perkadox 16 (Dr. Grogg Chemie AG, Stetten, Schweiz) im Verhältnis 89,5 : 10 : 0,5 vermischt und 30min mit einem Magnetrührer (Heidolph, MR 3001 K, Faust Laborbedarf AG, Schaffhausen, Schweiz) homogenisiert. 7 Tage später erfolgte die Umbettung in luftdicht verschließbare Plastikdosen und die Einlagerung im Kühlschrank bei 4°C über 10 Tage. Zur vollständigen Polymerisation wurden Proben mit bereits zähflüssigem MMA in ein kühlendes Wasserbad verbracht.

Um eine vollständige Aushärtung zu erreichen, wurden die Proben abschließend in den Wärmeschrank mit 37,5°C überführt.

### 3.10.1 Anfertigung der Schnitte

Nach vollständiger Polymerisierung der MMA Blöcke konnten histologische Schnitte angefertigt werden. Je nach Ausrichtung der Probe im MMA Block musste dieser zuvor für eine exakte Markierung und Schnittführung durch Abschleifen von MMA-Material unter Verwendung einer Schleifmaschine (Struers Labor Pol 5, Merck AG, Schweiz) vorbereitet werden. Das Einzeichnen der Schnittebene erfolgte mit Lineal und wasserfestem Stift. Anschließend wurde ein ca. 1cm<sup>3</sup> großes MMA-Stück als Haltevorrichtung mit Schnellkleber (Cementit® Ca 12, Merz + Benteli AG, Niederwangen, Schweiz) seitlich an dem MMA-Proben-Block befestigt. So präpariert, konnten die Blöcke in der Einspannvorrichtung der Diamantbandsäge (Exakt Band System 300/301®, Exakt Apparatebau GmbH & Co KG, Norderstedt, Deutschland) befestigt und bei 5000U/min, Wasserkühlung und periodischer Neigungsrotation gesägt werden. Die Schnittebene verlief dabei in Längsrichtung des Knochens, mittig und senkrecht zur ehemaligen Plattenaufgabe im Bereich der Schraubenlöcher. Es wurden je Probe 2 Schnitte angefertigt, denen jeweils eine projektbezogene Histologie Nummer zugeordnet wurde. Ein Schnitt mit 600µm diente als Fluoreszenzschnitt (*Abbildung 5.b*), ein weiterer Schnitt mit 700µm als Dickschnitt zur Färbung mit Toluidinblau (*Abbildung 5.a*). Die Schnitte wurden zunächst mit Wasser und anschließend mit 70%igem Ethanol gereinigt und zwischen Zellstoff unter Metallgewichten (1,5kg) für mindestens 24 Stunden getrocknet und geglättet. Von den Schnitten für die Toluidinblaufärbung wurden vor weiterer Bearbeitung Mikroradiographien (*Abbildung 5.b*) angefertigt. Die zur Fluoreszenzanalyse vorgesehenen Schnitte wurden mit Schnellkleber (Cementit® Ca 12, Merz + Benteli AG, Niederwangen, Schweiz) auf einen Objektträger aus transparentem Plastik (PMMA transparent, EP 2mm, Maagtechnic, Dübendorf, Schweiz) geklebt, die Schnitte zur Toluidinblaufärbung hingegen auf einen Acrylglasträger (PMMA Opal, EP 3mm, Maagtechnic, Dübendorf, Schweiz). Diese wurden ebenfalls eindeutig beschriftet. Bevor die Dickschnitte mit der toluidinblauen Oberflächenfärbung gefärbt werden konnten, wurden die Schnitte mit der Poliermaschine (Exact Mikroschleifsystem 400CS, Exakt Apparatebau GmbH & Co KG, Norderstedt, Deutschland) auf eine Dicke von 300µm herunter geschliffen. Zur Färbung wurden die Oberflächen der Schnitte mit 0,7%iger Methansäure angeätzt und mit 60°C warmer Toluidin-Gebrauchslösung (1%ige Toluidinblau-O-Lösung mit 0.1mol



Phosphatpuffer, pH 8.0, hergestellt durch Veterinärpathologie, Tierspital Zürich, Schweiz) für 15 Minuten gefärbt, abgespült und danach getrocknet.

### **3.11 Histologische Auswertung**

#### **3.11.1 Digitalisierung der Dickschnitte**

Die mit Toluidinblau gefärbten Präparate wurden mit einem Makroskop (Leica® Z6 APO A) zunächst vergrößert und unter Verwendung einer Digitalkamera (Leica® DFC 420 C), und dazugehöriger Software (Leica® IM 1000) digitalisiert und als TIFF-Datei gespeichert.

#### **3.11.2 Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte**

Die digitalisierten Präparate wurden mit der Bildbearbeitungssoftware Adobe Photoshop 4.0 für die quantitative Analyse vorbereitet. Als Auswertungssoftware wurde Leica Qwin® eingesetzt. Quantitativ erfasst wurde damit die Pixelanzahl der angefärbten Bereiche und anschließend in Relation zueinander als Excel-Datei ausgegeben.

##### **3.11.2.1 Gewebefraktionen relativ zum Gesamtknochen**

Die Gewebe wurden folgendermaßen angefärbt (*Abbildung 5.c*):

- alte Knochenmatrix	- cyanblau
- neue Knochenmatrix	- waldgrün
- Granulationsgewebe	- magenta
- Hintergrund	- beige

Mesenchymales & vaskuläres Gewebe, inklusive Knochenmark wurde als Granulationsgewebe definiert. Gewebefreie Flächen und Schraubenlöcher wurden dem Hintergrund zugeordnet. Die Gewebefraktionen, bestehend aus alter Knochenmatrix, neuer Knochenmatrix und Granulationsgewebe, ergaben summiert die Bezugsgröße des Gesamtknochens (100%). Die prozentualen Anteile der Gewebe wurden mit Excel erfasst und ausgewertet.

### 3.11.2.2 Kallusfraktionen relativ zum Gesamtknochen

Die Gewebe wurden folgendermaßen angefärbt (*Abbildung 5.d*):

- endostaler Kallus	- cyanblau
- cis-seitiger Kallus	- waldgrün
- trans-seitiger Kallus	- magenta
- Hintergrund	- beige

Ausschließlich als Kallus definiertes Gewebe wurde sektoral (cis/trans/endostal) eingruppiert. Als Hintergrund wurde alles definiert, was nicht zuvor der neuen Knochenmatrix (Kallus) zugeordnet wurde. Die Gesamtheit des Kallus aller Sektoren ergab die Bezugsgröße von 100%. Die prozentualen Anteile der Sektoren wurden mit Excel erfasst und ausgewertet.

### 3.11.2.3 Gewebefraktionen interkortikal

Der interkortikale Bereich wurde sowohl cis-seitig als auch trans-seitig angefärbt:

- alte Knochenmatrix	- cyanblau
- neue Knochenmatrix	- waldgrün
- Granulationsgewebe	- magenta
- Hintergrund	- beige

Mesenchymales & vaskuläres Gewebe wurde als Granulationsgewebe definiert. Gewebefreie Flächen wurden dem Hintergrund zugeordnet. Sowohl cis- als auch trans-seitig ergaben die Gewebefraktionen bestehend aus alter Knochenmatrix, neuer Knochenmatrix und Granulationsgewebe summiert die Bezugsgröße der Interkortex (100%). Die prozentualen Anteile der Gewebe wurden mit Excel erfasst und ausgewertet.

### 3.11.3 Digitalisierung der Fluoreszenzschnitte

Das Mikroskop (Leica<sup>®</sup> DM 6000B, Leica<sup>®</sup> CTR 6000), die Digitalkamera (Leica<sup>®</sup> DFC 350FX) und die dazugehörige Software (Leica<sup>®</sup> LAS AF 6000) wurden verwendet, um die Fluoreszenzschnitte im TIF-Format einzulesen. Mit der Stitching-Funktion wurde aus

Einzelbildern ein definierter Bereich zusammengefügt. Dieser wurde begrenzt durch die Achsenmitte der zweiten Schrauben proximal bzw. distal von der Fraktur. Um das zum Zeitpunkt der Fluoreszenzinjektion aktive Gewebe farbig darzustellen kamen verschiedene Filter zum Einsatz. Für die Darstellung von aktivem Knochen wurden verschiedene Farbfilter der Firma Leica verwendet:

- L5 für Calcein Grün (4. Woche post operationem)
- N3 für Xylenol-Orange (7. Woche post operationem)

#### **3.11.4 Makroskopische Beurteilung der Fluoreszenzschnitte**

Die makroskopische Beurteilung der Fluoreszenzschnitt-Bilder (TIF-Format) erfolgte mit dem Bildbearbeitungssoftware Adobe Photoshop 4.0.

#### **3.11.5 Histomorphometrische Auswertung der Fluoreszenzschnitte**

Mit der Bildbearbeitungssoftware (Adobe Photoshop 4.0) wurden beide Fluoreszenzbilder pro Tier (Calcein-grün & Xylenol-orange) einzeln für die quantitative Analyse vorbereitet. Dazu wurden die Gewebe folgendermaßen angefärbt (*Abbildung 5.e/f*):

- |                     |            |
|---------------------|------------|
| - grüne Fluoreszenz | - waldgrün |
| - rote Fluoreszenz  | - magenta  |
| - Hintergrund       | - beige    |

Zusätzlich wurden die interkortikalen Bereiche plattennah (cis) und plattenfern (trans) quantitativ analysiert. Dazu erfolgte mit Adobe Photoshop 4.0 erneut eine Umfärbung:

- |                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| - grüne Fluoreszenz              | - waldgrün |
| - rote Fluoreszenz               | - magenta  |
| - interkortikaler Hintergrund    | - beige    |
| - unberücksichtigter Hintergrund | - cyanblau |

Als Auswertungssoftware wurde Leica Qwin<sup>®</sup> eingesetzt. Quantitativ erfasst wurde damit die Pixelanzahl der angefärbten Bereiche die anschließend in Relation zueinander als

Excel-Datei ausgegeben wurde. Als Bezugsgröße (100%) wurden dabei jeweils die Summe der fluoreszierenden Bereiche und der (interkortikale) Hintergrund verwendet.

### **3.12 Radiologische Auswertung**

#### **3.12.1 $\mu$ -CT Untersuchung**

In 70%igem Alkohol eingelegt, erfolgte die Analyse der Proben durch die Firma b-cube AG (Zürich, Schweiz) mit dem  $\mu$ -Computertomographen ( $\mu$ CT 100, Scanco Medical AG (Brüttisellen, Schweiz)). Zwischen den Analysen wurden die Knochenproben lichtgeschützt und unter kontrollierter Temperatur aufbewahrt. Mit einer Energie von 70kVp und einer Belichtungszeit von 200ms wurden alle Projektionen zweimal angefertigt und anschließend gemittelt. Die nominale isotropen Auflösung betrug 49.2 $\mu$ m. Die Orientierung der Proben in den Probengefäßen (Durchmesser 48mm) erfolgte mit Hilfe von Schaumstoffelementen, sodass die Längsachsenrichtung der Tibiae mit der Rotationsachse des  $\mu$ -CT übereinstimmte. Zur Rauschminderung kam ein Gaußscher 3D Filter ( $\sigma = 1.2$ , Filterträger = 1) zur Anwendung. Um aus den daraus resultierenden segmentierten Bildern den Knochen vom Hintergrund zu separieren, wurde ein globaler „Threshold-Algorithmus“ mit 310mg HA/ccm angewandt. Ein „Threshold-Algorithmus“ mit 900mg HA/ccm wurde verwendet, um den originalen hoch mineralisierten Knochenschaft vom Kallus und vom Hintergrund zu separieren. Mit Hilfe dieser Maske wurden verschiedene weitere „Volumes of interest“ (VOI) separiert (*Abbildung 6a-f*). Deren Analyse erfolgte mit standardisierten morphometrischen Algorithmen.

#### **3.12.2 Auswertung der Radiographien**

##### **3.12.2.1 Quantitative Auswertung der Radiographien**

Bei der quantitativen Analyse der Röntgenbilder wurden mit dem Computerprogramm OsiriX (OsiriX Imaging Software, Version 3.8.1, Pixmeo, Bernex, Schweiz) der Flächeninhalt des Kallus, dessen Dichtewert im Mittel, sowie der maximale und der minimale Dichtewert erfasst. Die Analyse beinhaltete alle Röntgenbilder in allen Projektionen über die Gesamtdauer von 7 Wochen (3 Wochen post op. bis 9 Wochen post op). Zur Markierung der Kallusflächen fand das „Brush-Tool“ in den Pixelstärken 2 bis 6 und eine angemessene Vergrößerung der Bilder im DICOM Format Anwendung. Die nachgezeichnete Kallusfläche wurde in den, die Gliedmaße umgebenden, mit belichteten

Bereich kopiert und diente durch die dort ermittelten Werte zur Indexberechnung. Dieser relativierte die Belichtungsunterschiede und Streustrahlungseffekte zwischen den Aufnahmen und ermöglichte einen direkten Vergleich der Dichtewerte verschiedener Aufnahmen (*Abbildung 7*). Die einzelnen Indizes wurden wie folgt berechnet:

$$(\text{Dichte}_x - \text{Dichte}_{x\text{Luft}}) / \text{Dichte}_x = \text{Index}_x$$

### **3.12.2.2 Semiquantitative Auswertung der Radiographien**

Bei der semiquantitativen Analyse kam ein Score-System zur Anwendung. Alle angefertigten Röntgenbilder wurden durch einen diplomierten Radiologen (ECDVI) und einen diplomierten Chirurgen (ECVS) beurteilt. Die Auswertung erfolgte anhand des gleichen bereits in einer Vorstudie verwendeten Schemas.<sup>53</sup> (*Abbildung 8*) Entsprechend diesem erfolgte die Messung der Spaltbreite in mm am Cis- (WC) und Trans-Kortex (WT) auf den kraniokaudalen Aufnahmen. Berücksichtigt wurde dabei ausschließlich der Abstand der zwei durch die Osteotomie erzeugten Schnittflächen. Unter Verwendung einer Skala von 0 bis 3 wurde der Grad der Kallusbildung im Osteotomiespalt (OC+OT) beurteilt. Dieses System fand auch zur Beurteilung des Grades der periostalen (DCP+DTP) sowie der endostalen (DCE+DTE) Kallusbildung am Cis- und Trans-Kortex Verwendung. (*Tabelle 8.2.6.1*)

Der Kallusumfang wurde mit einem Scoresystem von 0 bis 4 beschrieben. Berücksichtigung fand dabei der periostale (FCP+FTP) und der endostale (FCE+FTE) Umfang des Kallus sowohl cis- als auch trans-seitig. In den Winkelaufnahmen wurde ebenfalls der Umfang und die Kallusdichte cranial (Fcran+Dcran) und caudal (Fcaud+Dcaud) der Platte bewertet. (*Tabelle 8.2.6.2*)

### **3.12.3 Auswertung der Mikroradiographien**

Im direkten Vergleich mit den beiden anderen histologischen Schnittbildern (Toluidinblau-Dickschnitt & Fluoreszenzschnitt) wurden die Mikroradiographien visuell verglichen und mit besonderem Augenmerk auf Kallusumfang, -verteilung, -homogenität und auf das Vorhandensein einer Nonunion ausgewertet.

### 3.13 Statistik

Die Ergebnisse resultieren aus statistischen Analysen, die mit der Software SPSS für MacIntosh erstellt wurden. (Statistical package for the Social Sciences (SPSS) for Mac OSX, Version 19.0, Chicago Illinois) Unterschiede zwischen allen drei Gruppen wurden mit einer faktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) untersucht, während Unterschiede zwischen zwei einzelnen Gruppen mit dem T-Test analysiert wurden. Die Post-Hoc-Korrektur nach ANOVA Tests wurde nach Bonferroni durchgeführt. Mit dem Levene Test wurden die zu analysierenden Daten auf das Vorliegen einer Varianzhomogenität (Homoskedastizität = Nullhypothese) geprüft. War dies nicht der Fall, wurde auf einen an die Heteroskedastizität angepassten p-Wert beim T-Test zurückgegriffen. Bei der  $\mu$ -CT-Analyse wurde die Statistik mit dem paarweisen, nicht parametrischen Wilcoxon-Rangsummentest mit anschließender Bonferroni Korrektur durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei 5% ( $p=0.05$ ). Bei  $*p<0.05$  lagen signifikante, bei  $**p<0.01$  lagen hoch signifikante Unterschiede vor. Bei der semiquantitativen Analyse der Radiographien wurde aufgrund anderer Struktur der vorliegenden Daten ein davon abweichendes Analysesystem angewendet. Ein gemischtes lineares Statistik-Model diente dazu, die Stärke des statistischen Zusammenhanges zwischen „den Gruppen“ nach Berücksichtigung korrelierter Beobachtungen für jedes Tier zu evaluieren. Insbesondere zwei Sätze von zufälligen Effekten wurden betrachtet, um jedem Tier in jeder Gruppe, einen anderen linearen Verlauf über die Zeit zu ermöglichen.

Das standardmäßige Optimum für gemischte Modelle ist die AIC („Akaike Information Criterion“) Metrik, die auch hier verwendet wurde. Alle Modelle wurden mit der Software „R“ („R 2.13.2“ Version 2.13.2 for Mac OS X 10.5) unter Benutzung der „lme4 library“ (linear mixed effect library) durchgeführt. Vier separate Datensätze wurden betrachtet, um Unterschiede zwischen den Beobachtern (Observer1/2) festzustellen und um mit fehlenden Datenwerten umzugehen. Datensatz 1 nahm Resultate von Observer1 (O1) und Observer2 (O2). Unterschieden diese sich, wurde der größere von beiden Werten verwendet. Datensatz 2 glich dem Ersten, nur das hier bei Differenzen der kleinere Wert verwendet wurde. In Datensatz 3 drei wurden fehlende Werte durch den besten Scorewert der Variable ersetzt („optimistische Sicht“). Bei Datensatz 4 wurden fehlende Werte durch den geringsten Scorewert der Variable ersetzt („pessimistische Sicht“). Bei der Analyse wurden „Akaike's Information Criterion“-Werte genutzt (AIC). Je geringer der Wert war, desto aussagekräftiger war die jeweilige AIC-Teilanalyse. Der erste AIC eines Datensatzes stand für einen Zeiteffekt ohne Gruppeneffekt nach Behandlung. Der zweite AIC stand für

einen Gruppeneffekt im Datensatz ohne einen Zeiteffekt aufzuweisen. Der dritte AIC spiegelte einen Gruppen- und Zeiteffekt im Datensatz wieder. Wenn ein AIC-Wert in allen vier Datensätzen als geringster Wert auftrat, dann konnte von einem signifikanten Ergebnis gesprochen werden.

## **4 Resultate**

### **4.1 Operation**

Alle 20 Operationen inklusive deren Narkose verliefen komplikationslos. Intra operationem wurden folgende minimale Abweichungen von der Norm notiert:

Bei Schaf 06.04 wurde die Platte geringgradig weiter kranial fixiert. Bei 06.06 konnte festgestellt werden, dass die Tibia in Relation zur Platte sehr schmal war. Bei 06.07 konnten die Schraubengewinde nicht komplett in dem Trans-Kortex platziert werden. Ebenso wies das Tier einen bemerkenswert langen Tibiaschaft auf. Bei 06.12 wurden die Pins mehrmals umgesetzt, um die optimale Plattenposition zu finden. Bei 06.14 musste die Reihenfolge der Schraubensetzung leicht abgeändert werden, um spannungsminimierend ein leichtes Abstehen der Platte proximal zu verringern. Schraube Nummer 4 bei 06.15, sowie Schraube Nummer 2 bei 06.16 wurden leicht tangential gesetzt.

### **4.2 Postoperative Phase**

Der Transport zum Stall und die Aufwachphase verliefen problemlos. Sowohl das Supportsystem, die Castverbände als auch der wöchentliche Castwechsel wurden sehr gut toleriert. Auftretende Druck- oder Scheuerstellen wurden umgehend mit zusätzlicher Polsterung und Wundsalbe versorgt und zur Abheilung gebracht. Die Tiere 06.06 (LS), 06.07 (FCL) und 06.17 (FCL) mussten, nach radiologischer Diagnosestellung, vorzeitig aus dem Versuch ausgeschlossen und getötet werden:

- 06.06: Spiralfraktur proximal des Standarddefektes 3 Wochen post op.
- 06.07: Bruch der proximalen Schraube 4 Wochen post op.
- 06.17: Tibiafraktur proximal des Standarddefektes 3 Wochen post op.

Folglich mussten die zwei zur Verfügung stehenden Reservetiere operiert werden. Die Zahl der in der Studie Berücksichtigung findenden Tiere verringerte sich somit von 18 auf 17 Schafe.

### **4.3 Biomechanische Testung**

Insgesamt wurden 34 Tibiae von 17 Schafen getestet. Die grafische Darstellung der Ergebnisse befindet sich im Anhang im *Diagramm 8.3.1.1 bis 8.3.1.3*.



#### 4.3.1 Einfluss der Torsionsrichtung auf die Steifigkeitswerte

Eine Übersicht zum Einfluss der Torsionsrichtung auf die Steifigkeitswerte befindet sich in *Tabelle 8.2.2.1*. Drei Proben wurden aufgrund unvollständiger oder fehlender Werte ausgeschlossen. Bei 06.02 fehlte der vierte Zyklus. Aufgrund Anwendung der inversen Zyklussequenz (extern-intern-extern-intern) bei 06.10 und 06.18, mussten die Datensätze ausgeschlossen werden. Bei der Analyse traten bemerkenswerte Schwankungen um den mittleren Wert von 1 auf. Die Auswertung der zweiten Zyklen jeder Richtung ( $e_2/i_2$ ) ergab einen Mittelwert von 0,99 ( $\pm 0,09$ ) und bei den aufeinanderfolgenden Zyklen ( $e_2/e_1$ ) einen Mittelwert von 1,02 ( $\pm 0,01$ ). Die Unterschiede waren nicht signifikant. Der Vergleich der Torsionsrichtungen zeigt, dass es einen signifikant größeren Unterschied bei den errechneten Steifigkeitswerten für die Werte in entgegengesetzter Richtung verglichen zu aufeinanderfolgenden Zyklen in gleicher Richtung gab.

#### 4.3.2 Torsionssteifigkeit

In *Tabelle 8.2.2.2* sind alle gruppenspezifischen Mittelwerte der Torsionssteifigkeit sowie die Mittelwerte relativ zur intakten Seite ersichtlich. Nicht alle intakten Tibiae wiesen höhere Torsionssteifigkeitswerte auf als die operierten Tibiae. Bei der Auswertung nach Gruppen zeigten Tibiae mit implantierten LS-Schrauben die geringsten Werte. Die dynamischen Systeme wiesen insgesamt höhere Torsionssteifigkeitswerte auf als die LS Gruppe. Deutlich höhere Werte (44,13%) wurden für die DLS-Gruppe erfasst. Eine weitere Steigerung um 7,46% und damit die höchsten Steifigkeitswerte wies die Gruppe FCL auf. Die Unterschiede in der Varianz der Werte ( $DLS = \pm 13.51$ ,  $LS = \pm 20.61$ ,  $FCL = \pm 33.75$ ) schwankten um das 2,5fache. Der Unterschied der maximal erreichten Steifigkeitswerte in den Gruppen war erheblich ( $LS = 79.23$ ,  $DLS = 109.28$ ,  $FCL = 141.42$  [Nm/°]). Ebenso deutlich fielen die Unterschiede bei den geringsten Steifigkeitswerten aus ( $LS = 26.16$ ,  $DLS = 69.41$ ,  $FCL = 49.94$  [Nm/°]). Statistisch ergab sich bei Verwendung nur des T-Tests eine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen LS und DLS ( $p=0.027$ ). Bei der statistischen Analyse der drei Gruppen (LS, DLS und FCL) mit Post-Hoc Korrektur nach Bonferroni konnten die Signifikanzen nicht bestätigt werden.

#### 4.3.3 Bruchmomente

Die gruppenspezifischen Bruchmomente sind in *Tabelle 8.2.2.3* erfasst. Die mit Abstand geringsten Werte wies Gruppe LS auf. Ein um 105.78% höherer Mittelwert konnte bei

Gruppe DLS gefunden werden, der um weitere 5.66% von Gruppe FCL übertroffen wurde. Ein klarer Unterschied in den Varianzen wurde zwischen Gruppe LS ( $\pm 14.96\text{Nm}$ ) und den dynamischen Systemen (DLS=  $\pm 20.65\text{Nm}$ ; FCL=  $\pm 23.86$ ) deutlich. Der statistische Gruppenvergleich mit dem T-Test ergab signifikante Unterschiede zwischen DLS zu LS ( $p=0.021$ ) und FCL zu LS ( $p=0.025$ ). Damit unterschieden sich beide dynamischen Systeme signifikant von der LS-Gruppe. Diese Signifikanzen konnten nach der Post-Hoc Korrektur nach Bonferroni nicht bestätigt werden.

## 4.4 Histologische Auswertung

### 4.4.1 Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte

#### 4.4.1.1 Gewebefraktionen relativ zum Gesamtknochen

Die Gesamtübersicht (*Tabelle 8.2.3.1 & Diagramm 8.3.2.1*) zeigt, dass gruppenübergreifend der größte prozentuale Anteil vom fibrösen Gewebe ausgemacht wurde ( $> 36\%$ ). Bei den Gruppen DLS und FCL folgte diesem prozentual das neue Knochengewebe ( $> 32\%$ ), bei der Gruppe LS zunächst das alte Knochengewebe ( $29.78\%$ ). Dementsprechend wurden die prozentual geringsten Werte bei den Gruppen DLS und FCL von der alten Knochenmatrix ( $< 29\%$ ), bei Gruppe LS von der neuen Knochenmatrix ausgemacht ( $28.23\%$ ). Den im Durchschnitt größten Anteil neuer Knochenmatrix wies mit  $34.64\%$  die Gruppe DLS auf. Signifikant mehr alte Knochenmatrix ( $p=0.041$ ) wies der T-Test für Gruppe LS im Vergleich zu Gruppe FCL auf. Diese Signifikanz konnte jedoch mit der Bonferroni Korrektur nicht bestätigt werden.

#### 4.4.1.2 Kallusfraktionen relativ zum Gesamtknochen

Die histomorphometrische Analyse der neuen Knochenmatrix in drei Sektoren (ciskortikal, endostal, transkortikal) zeigt in *Tabelle 8.2.3.2 & Diagramm 8.3.2.2*, dass der überwiegende Anteil der neuen Knochenmatrix gruppenübergreifend auf der transkortikalen Seite zu finden war ( $> 45\%$ ). Auf der ciskortikalen Seite war die Zubildung neuen Knochengewebes am geringsten ( $< 26\%$ ), bei den Gruppen DLS ( $21.58\%$ ) und FCL ( $25.99\%$ ) aber deutlich stärker als bei der Gruppe LS ( $16.34\%$ ). Die Gruppe FCL wies einen hoch signifikant größeren ciskortikalen Anteil neuer Knochenmatrix auf als Gruppe

LS. Dabei ließ sich sowohl mit dem T-Test als nach Anwendung der Bonferroni Korrektur ein p-Wert von 0.009 detektieren. Darüber hinaus waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

#### **4.4.1.3 Gewebefraktionen interkortikal**

Beim histomorphometrischen Vergleich der interkortikalen Bereiche cis-seitig wurde gruppenübergreifend der größte prozentuale Anteil durch die neue Knochenmatrix ausgemacht (*Tabelle 8.2.3.3a, Diagramm 8.3.2.3a*). Dabei waren die Gruppe FCL (60.40%) und DLS (59.97%) im Mittel deutlich vor der Gruppe LS einzuordnen (48.00%). Zwischen 33.86% (LS) und 38.98% (DLS) wurden für den prozentualen Anteil an fibrösem Gewebe gemessen. Interkortikale Bereiche ohne neue Knochenmatrix oder fibröses Gewebe (als Hintergrund bezeichnet) spiegelten im Mittel den geringsten Anteil wieder, wobei die Gruppe LS mit einer sehr großen Varianz ( $18.14\% \pm 35.46$ ) einen erheblichen Unterschied zu den dynamischen Systemen aufwies (DLS  $1.05\% \pm 0.69$  und FCL  $2.15\% \pm 2.97$ ). Zwischen LS und DLS lag eine Varianzheterogenität vor ( $p=0.035$ ).

Beim Vergleich der histomorphometrischen Werte trans-seitig wurde nur von der Gruppe DLS der größte prozentuale Anteil (57.88%) durch neue Knochenmatrix ausgemacht (*Tabelle 8.2.3.3b, Diagramm 8.3.2.3b*). Bei den Gruppen LS (51.38%) und FCL (50.82%) entsprach der Hauptanteil fibrösem Gewebe. Interkortikale Bereiche ohne neue Knochenmatrix oder fibrösem Gewebe (=Hintergrund) bildeten auch trans-seitig gruppenübergreifend den geringsten Anteil. Mit 2.73% wies die Gruppe DLS deutlich geringere Werte auf als FCL (11.70%) und LS (14.22%). Nach dem Levene-Test konnte von einer Heteroskedastizität (Varianzheterogenität) zwischen den Werten von LS & DLS ( $p=0.042$ ) sowie zwischen FCL & DLS ( $p=0.000$ ) ausgegangen werden. Demzufolge lag zwischen den genannten Gruppen eine unterschiedliche Streuung in der Datenmessung vor. Darüber hinaus gab es keine signifikanten Unterschiede.

#### **4.4.2 Makroskopische Auswertung der Fluoreszenzschnitte**

Nach makroskopischer Betrachtung der Fluoreszenzschnitte konnten deutlich unterschiedliche Gruppenbefunde erhoben werden.

Für Gruppe LS ließ sich keine klare Gruppentendenz feststellen. Die Fluoreszenzbilder waren individuell sehr unterschiedlich. Im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen

überwog der Anteil roter Bereiche (Xylenol Orange). Ausnahmen von dieser Tendenz waren die Schnitte von 06.13 und 06.18. Xylenol Orange fluoreszierte überwiegend im Bereich der Trans-Kortex (Ausnahme 06.02) und im Bereich des Frakturspaltes (Ausnahme 06.20). Bei 06.02 verteilte sich der durch Xylenol Orange fluoreszierende Bereich überwiegend endostal und teilweise ciskortikal. Bis auf 06.03 und 06.05 erschien der durch Calcein Grün fluoreszierende Bereich weniger prominent. Er verteilte sich vorwiegend im Bereich des Frakturspaltes und transkortikal. Eine deutliche Kalluszubildung war bei 5/6 Schnitten erkennbar. Dabei wurde der Frakturspalt bei 5/6 Präparaten noch nicht überbrückt. Bei Tier 06.05 konnte von einer Heilung des Frakturspaltes ausgegangen werden. Auf der Seite der Trans-Kortex waren relativ starke Unterschiede erkennbar. Dabei konnte bei 3/6 eine übermäßig starke Kalluszubildung, bei 1/6 ein sehr kleiner Kallus und bei 1/6 kein Kallus detektiert werden. Von Xylenol Orange dominierte Bereiche überwogen. Auf der Seite der Cis-Kortex hingegen wurden bei 4/6 vermehrt grüne Bereiche (Calcein Grün) wahrgenommen, 1/6 wies mehrheitlich rote Bereiche auf und 1/6 keine aktiv fluoreszierenden Bereiche. Zwischen den Frakturen konnten bei 4/6 geschlossene, überwiegend rote Bereiche nachgewiesen werden. Bei 1/6 gab es keine Gewebeaktivität zwischen den Frakturen, bei 1/6 nur ciscortikal. Bei 4/6 Tieren konnte von einem geschlossenen Frakturspalt gesprochen werden.

Die Gruppe DLS zeigte insgesamt ein weit entwickeltes homogenes und qualitativ gutes Kallusgewebe. Gruppe DLS wies bei 5/6 Tieren überwiegend durch Calcein-Grün fluoreszierendes Gewebe auf. Eine deutliche Ausnahme von den Gruppentendenzen stellte 06.13 dar, bei dem fast ausschließlich Xylenol Orange fluoreszierte. Der Frakturspalt war bei 6/6 Tieren geschlossen. Bei 5/6 Tieren wurde der Frakturspalt mit Kallusgewebe überbrückt. Ebenfalls bei 5/6 Tieren schienen die grün fluoreszierenden Gewebe sowohl auf der Seite der Trans-Kortex als auch auf Seite der Cis-Kortex zu überwiegen. Auch bei der Gruppenausnahme 06.13 waren grüne Tendenzen bikortikal erkennbar. Der interkortikale Bereich schien im Gruppenvergleich am reifsten und uniformsten zu sein. Ohne eine exzessive Ausprägung zu erreichen, konnte endostal ein schmaler, relativ weit entwickelter Kallus beschrieben werden.

Der Gesamteindruck bei der Betrachtung der Gruppe FCL muss als unruhig und inhomogen beschrieben werden. Eine einheitliche Gruppentendenz konnte nicht nachgewiesen werden. Es schien teilweise viel Kallusgewebe geringer Qualität gebildet worden zu sein. Vor allem bei Tier 06.18 entsprach dieses einem Irritationskallus. Das Tier 06.18 wies auch endostal einen exzessiven Irritationskallus auf, der vorwiegend durch

Xylenol Orange fluoreszierende Bereiche geprägt war. Konträr dazu stellte sich Tier 06.19 dar, bei dem Calcein Grün in sehr dezentem Umfang bikortikal erkennbar war und der Frakturspalt (endostal und interkortikal) durch Xylenol Orange fluoreszierendes Gewebe verschlossen wurde. Eine fehlende Kallusüberbrückung des Frakturspalt wurde bei 2/5 detektiert. Die am weitesten voran geschrittene Heilung innerhalb der Gruppe FCL lag bei Tier 06.16 vor.

#### **4.4.3 Histomorphometrische Auswertung der Fluoreszenzschnitte**

Die Übersicht der quantitativen Analyse der Fluoreszenzschnitte ist in den *Tabellen 8.2.3.4 bis 8.2.3.5b* ersichtlich.

##### **4.4.3.1 Fluoreszenz gesamt**

Als das gesamte histologische Schnittbild in die statistische Auswertung (T-Test) einbezogen wurde, wies der Vergleich der Fluoreszenzbereiche von Calcein-Grün und Xylenol-Orange keine signifikanten Unterschiede auf. (*Tabelle 8.2.3.4, Diagramm 8.3.3.1*) Es wurde jedoch ersichtlich, dass prozentual die Xylenol-Orange fluoreszierenden Bereiche in allen Gruppen überwogen. Den deutlichsten Unterschied zwischen Calcein-Grün (8.08%) und Xylenol-Orange (13.30%) wies die Gruppe LS auf. Der Unterschied zwischen den fluoreszierenden Bereichen betrug 39.25% bei Gruppe LS, 16.45% bei Gruppe DLS und 15.56% bei Gruppe FCL.

##### **4.4.3.2 Fluoreszenz interkortikal**

Beim ausschließlichen Vergleich der Fluoreszenz interkortikaler Bereiche (cis-/trans-seitig) wurden mit dem T-Test keine Signifikanzen detektiert. (*Tabelle 8.2.3.5a/b, Diagramm 8.3.3.2a/b*) Mit dem Levene Test konnte von einer Varianzheterogenität für die Calcein-Grün Werte cis-seitig zwischen LS & FCL ( $p=0.036$ ) und trans-seitig zwischen DLS & FCL ( $p=0.000$ ) sowie zwischen DLS & LS ( $p=0.001$ ) ausgegangen werden. Eine Heteroskedastizität wurde ebenso für Xylenol-Orange cis-seitig zwischen FCL & DLS ( $p=0.008$ ) nachgewiesen. Gruppenübergreifend wurde der Hauptanteil von den fluoreszierenden Xylenol-Orange Bereichen ausgemacht. Die Werte wiesen sowohl cis- als auch trans-seitig eine starke Varianz auf. Deutlich war der gruppenübergreifende Unterschied bezüglich Calcein-Grün im Vergleich cis- und transseitiger Werte. Alle

Gruppen wiesen cis-seitig höhere Werte für Calcein-Grün auf. Im Gruppenvergleich wies an der Cis-Kortex Gruppe DLS mit 21.82% deutlich mehr Calcein-Grün auf als Gruppe LS (15.24%). Die Gruppe FCL zeigte mit 4.76% den geringsten prozentualen Anteil an Calcein-Grün cis-seitig.

An der Trans-Kortex war in allen Gruppen ein nur sehr geringer Anteil an Calcein-Grün fluoreszierenden Bereichen detektierbar. Dabei lag im Mittel DLS mit 2.76% vor LS mit 0.60% und FCL mit 0.00%.

## 4.5 Radiologische Auswertung

### 4.5.1 $\mu$ -CT Untersuchung

#### 4.5.1.1 Knochenschaft

*Tabelle 8.2.4.1* fassen die Ergebnisse des Knochenschaftes zusammen. Die mit dem Totalvolumen (S.TV) normalisierten Volumina des Knochenschaftes (S.BV) unterschieden sich nicht signifikant. Dabei wurde für die Gruppe FCL mit einem Anteil von 64,29% der geringste Wert ermittelt und für die Gruppe LS mit einem Anteil von 68,12% der Größte. Dazwischen lag die Gruppe DLS mit 67,23%. Bei der Analyse der Gewebedichte des Schaftes [ $\text{mg HA/cm}^3$ ] konnten folgende Werte ermittelt werden: Gruppe DLS (989.2), Gruppe LS (979.4) und Gruppe FCL (955.3). Damit unterschieden sich die Gruppen DLS und FCL tendenziell in den Dichtewerten des Knochenschaftes ( $p=0.05195$ ).

#### 4.5.1.2 Knochenschaft-Segmente

*Tabelle 8.2.4.2a/b & Diagramm 8.3.4.1* fassen die Ergebnisse der Gewebedichte in den einzelnen Segmenten des Knochenschaftes zusammen. In allen Segmenten konnte mit abnehmender Gewebedichte eine Gruppenreihenfolge von DLS, LS, FCL ermittelt werden. Demzufolge war in allen Segmenten die Gewebedichte des Knochenschaftes der Gruppe DLS am höchsten und die der Gruppe FCL am geringsten. Aufgrund der sich überlappenden direkt benachbarten Segmente wurden zum statistischen Vergleich nur die voneinander unabhängigen Segmente 2, 4 und 6 einbezogen. Segment 4 entsprach dem Bereich des Frakturspaltes. Beim gruppenübergreifenden Vergleich der Gewebedichte des Schaftsegmentes 4 konnte eine signifikant höhere Dichte für Gruppe DLS im Vergleich zu Gruppe FCL ermittelt werden ( $p=0.02597$ ).

#### 4.5.1.3 Gesamt-Kallus

Die *Tabellen 8.2.4.3a/b* fassen die Ergebnisse für den Gesamtkallus zusammen. Der mit dem Schaftvolumen normalisierte Gesamtkallus (all.C.BV/S.TV) wies für Gruppe FCL 83.37%, für Gruppe DLS 66.40% und für Gruppe LS 44.87% auf. Damit unterschied sich Gruppe FCL signifikant von Gruppe LS ( $p=0.01299$ ) und Gruppe DLS zeigt tendenziell mehr Kallus als Gruppe LS ( $p=0.07792$ ). Der Gruppenvergleich in Bezug auf die Gewebedichte wies hingegen keine signifikanten Unterschiede auf (DLS=688.82/ LS=685.62/ FCL=675.93 [mg HA/cm<sup>3</sup>]). Bei der Betrachtung der Volumina für den Gesamtkallus bezogen auf den Cis/Trans-Kortex, wies Gruppe FCL auf beiden Seiten das größte Gesamt-Kallusvolumen und Gruppe LS das Kleinste auf. Eine Signifikanz der Werte lag cis-seitig zwischen FCL/LS ( $p=0,01299$ ) sowie zwischen DLS/LS ( $p=0.02597$ ) vor.

#### 4.5.1.4 Äußerer Kallus

Die *Tabellen 8.2.4.4a/b* fassen die Ergebnisse für den äußeren Kallus zusammen. Die normalisierten Volumina für den äußeren Kallus (all.O.BV/S.TV) wiesen für die FCL Gruppe 64.5%, für Gruppe DLS 49.4% und für Gruppe LS 29.4% auf. Damit unterschied sich Gruppe FCL signifikant ( $p=0,01299$ ) und DLS tendenziell ( $p=0.07792$ ) von Gruppe LS. Der Gruppenvergleich der Gewebedichte wies keine signifikanten Unterschiede auf (DLS=685.3/ LS=672.7/ FCL=667.4/ [mg HA/cm<sup>3</sup>]). Bei Betrachtung der Volumina für den äußeren Kallus bezogen auf den Cis/Trans Kortex, wies die FCL Gruppe auf beiden Seiten das größte Gesamt-Kallusvolumen und die LS-Gruppe das Kleinste auf. Eine Signifikanz der Werte lag ciskortikal zwischen FCL/LS ( $p=0.01299$ ) sowie zwischen DLS/LS ( $p=0.02597$ ) vor. Bei Verwendung dynamischer Schrauben konnte ciskortikal ein signifikant größeres Volumen des äußeren Kallus beobachtet werden.

#### 4.5.1.5 endostaler Kallus

Die *Tabellen 8.2.4.5a/b* fassen die Ergebnisse Kallus im Bereich des Knochenmarks zusammen. Die normalisierten Volumina für den Knochenmark Kallus (all.M.BV/M.TV) wiesen für Gruppe FCL 7.15%, für Gruppe DLS 5.88% und für Gruppe LS 4.35% auf. Der Gruppenvergleich der Gewebedichte wies keine signifikanten Unterschiede auf. Bei der Betrachtung der Volumina cis- bzw. transseitig wies jeweils Gruppe FCL das größte

Kallusvolumen und Gruppe LS das Kleinste auf. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Deutlich wurde jedoch, dass an der Cis-Kortex Gruppe FCL (3.86%) und DLS (3.39%) im Mittel ähnlich hohe Werte aufwiesen, Gruppe LS hingegen wesentlich Niedrigere (2.43%). An der Trans-Kortex konnten folgende Werte ermittelt werden (FCL=3.29% / DLS=2.49% / LS=1.92%).

### 4.5.1.6 Kallus im Frakturspalt

Die *Tabellen 8.2.4.6a/b* fassen die Ergebnisse für den Kallus im Frakturspalt zusammen. Die normalisierten Volumina (all.G.BV/S.TV) wiesen für Gruppe DLS 3.93%, für Gruppe FCL 3.01% und für Gruppe LS 2.88% auf. Der Gruppenvergleich der Gewebedichte wies keine signifikanten Unterschiede auf (all.G.TMD: LS=618.7/ DLS=621.79/ FCL=608.8 [mg HA/cm<sup>3</sup>]). Bei der Betrachtung der Volumina cis- bzw. transseitig wies jeweils Gruppe DLS das größte Kallusvolumen auf. An dem Cis-Kortex konnte Gruppe DLS signifikant mehr Kallus im Frakturspalt aufweisen als Gruppe LS ( $p=0,04545$ ) sowie tendenziell mehr als Gruppe FCL ( $p=0.05195$ ). Beim prozentualen Gruppenmittelwertvergleich in Bezug zur Gruppe LS (100%) erreichte Gruppe FCL cisseitig 98.71% und die Gruppe DLS 134,21%. Beim prozentualen Vergleich der Werte in Bezug auf Gruppe LS (100%) erreichte Gruppe FCL transkortikal 114.48% und Gruppe DLS 140.44%.

### 4.5.1.7 Ring-Kallus im Frakturspalt

Die *Tabellen 8.2.4.7a/b* fassen die Ergebnisse für den Ring-Kallus im Frakturspalt zusammen. Als Ringkallus bezeichnet wurde Kallusgewebe, dass interkortikal ringförmig zwischen den Frakturenden gebildet wurde und damit eine wesentlich zur Stabilität beitragende Komponente ist. Die normalisierten Volumina (all.R.BV/S.TV) wiesen für Gruppe DLS 3.14%, für Gruppe FCL 2.26% und für Gruppe LS 2.27% auf. Die Unterschiede wiesen keine Signifikanz auf. Der Gruppenvergleich der Gewebedichte wies ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf (all.R.TMD: LS=662.3/ DLS=648.1/ FCL=642.0 [mg HA/cm<sup>3</sup>]). Bei der Betrachtung der Volumina cis- bzw. transseitig wies jeweils Gruppe DLS das größte Kallusvolumen im Kortextring des Frakturspalt auf. Die Unterschiede waren nicht signifikant.



#### 4.5.2 Quantitative Auswertung der Radiographien

Für die Kallusflächen der quantitativen radiologischen Analyse (*Tabelle 8.2.5.1, Diagramm 8.3.5.1a-c*) lassen sich folgende Befunde beschreiben:

Die Gruppe FCL wies in den Winkelaufnahmen (265°/275°) und auch in der ap-Projektion sowohl die größte Kallusfläche als auch die größte Varianz der Werte auf. Im Verlauf von Woche 3 bis Woche 6 post op waren steigende Werte bis zum Maximum in Woche 6 post op erkennbar. Es folgte ein starker Rückgang der Kallusflächen bis zur Woche 9 post op. Der Verlauf der Kallusflächeninhalte bei Gruppe DLS wies im Unterschied zur Gruppe FCL insgesamt niedrigere Werte auf. Ab Woche 6 post op konnte man von einer Plateauphase sprechen. Für die Werte der Gruppe DLS lag eine deutlich geringere Variabilität als bei Gruppe FCL vor.

Die Gruppe LS glich insgesamt der Gruppe DLS, jedoch mit einer Tendenz zu den geringsten Kallusflächeninhalten. Auch die Variabilität der Werte war ähnlich klein wie bei Gruppe DLS. Der Verlauf war analog dem der Gruppe FCL, wobei der Anstieg bis zum Maximum in Woche 8 post op 2 Wochen länger dauerte. Bis zur Schlachtung in Woche 9 post op war ein der Gruppe FCL entsprechender starker Rückgang der Kallusflächen zu verzeichnen.

Die quantitativ ermittelten Werte zur Dichte des Kallus wiesen weder im Zeitverlauf noch gruppenspezifisch interpretierbare Unterschiede auf. Die nach der Präparation der Knochen verwendete Röntgenanlage (55kV, 6s, Cabinet x-ray-faxitron series, model 43855 A, Hewlet Packard, Mc Minnville Division, Oregon, USA) wich von dem in vivo verwendeten System (Diagnostic xray unit, Model orange 8016 HF, AC 220 V, raymed medical x-ray, Düringen, Schweiz) ab, womit sich der gruppenübergreifende Anstieg der Dichtewerte in Woche 9 post op erklären lässt (*Tabelle 8.2.5.2, Diagramm 8.3.5.2*).

#### 4.5.3 Semiquantitative Auswertung der Radiographien

Die von zwei unabhängigen Personen semiquantitativ bewerteten Röntgenbilder wurden in einer Datentabelle erfasst und statistisch ausgewertet (*Tabelle 8.2.7.1-8 & 8.2.8.1-8*). Die Ergebnisse des Scorings unterschieden sich signifikant zwischen den Beobachtern. Problematisch für eine aussagekräftige statistische Analyse war der Umgang mit den fehlenden Datensätzen. Aufgrund zahlreicher fehlender Werte wurden vier separate Datensätze betrachtet. Die Frakturspaltweite cis- bzw. transkortikal wurde als ein sich signifikant unterscheidender Bereich analysiert (WC/WT). Ein im Anschluss

durchgeführter T-Test wies auch nach Post-Hoc Korrektur (nach Bonferroni) Signifikanzen auf. Diese bestätigten einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe FCL und DLS bei WC mit  $p=0.0032$  und bei WT mit  $p=0.0036$ . Andere sich signifikant unterscheidende Bereiche konnten nicht gefunden werden. Die Interpretation der semiquantitativen Ergebnisse sollte vorsichtig im Hintergrund der starken Interobserver-Variabilität, der geringen Tieranzahl, sowie der begrenzten Bewertungsstufen im Scoring-System erfolgen.

### **4.5.4 Auswertung der Mikroradiographien**

Die Mikroradiographien der Gruppe LS wiesen dichtes aber unregelmäßiges Kallusgewebe auf (*Abbildung 5.b*). Bei 4/6 Aufnahmen wurde der Frakturspalt nicht durch Kallusgewebe überbrückt. Die besten Befunde der Gruppe ließen sich bei 06.05 erheben, bei dem der Kallus durchgehend homogen und gut kalzifiziert vorlag. In Gruppe DLS konnte bei 5/6 Tieren ein homogener, gleichmäßig verteilter, sehr gut kalzifizierter Kallus detektiert werden. Die Gruppenausnahme bildete 06.13 mit einem unruhigen Kallus, der die Fraktarenden nicht in Kontakt bringen konnte. Die Gruppe FCL wies bis auf 06.19 einen unregelmäßigen, überschießenden Irritationskallus auf, der insgesamt zu einem unausgewogenen Gruppenbild führte. Die gruppenübergreifend erkennbaren Mikrofrakturen hatten ihre Ursache in der zuvor durchgeführten biomechanischen Testung bis zum Bruch der Knochenprobe.

## 5 Diskussion

Mit dieser Studie konnten klare Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Schrauben LS, FCL und DLS nachgewiesen werden. Besonders deutlich wurden diese beim Vergleich dynamischer und nicht dynamischer Systeme. Biomechanisch konnten durch die Dynamisierung vorteilhafte Steifigkeitswerte und signifikant bessere Bruchmomente gemessen werden. Radiologisch, histologisch und in der  $\mu$ CT-Analyse lag das homogenste und gleichmäßigste Gruppenergebnis bei Verwendung der DLS Schraube vor.

### 5.1 Diskussion der Methodik

#### 5.1.1 Tiermodell

Die wissenschaftliche Analyse der Frakturheilung ist im klinischen Umfeld extrem schwierig<sup>44</sup>. Nicht nur die Heilung an sich als multifaktorieller Prozess, sondern auch die stark limitierten Möglichkeiten den Heilungsfortschritt und die biomechanische Stabilität der Frakturheilung beim Menschen zu messen, führten zur Notwendigkeit einer Tierstudie. Entscheidend vor jeder Tierstudie ist die Auswahl der am besten geeigneten Spezies im Hinblick auf die zu erwartende Aussagekraft der Ergebnisse, aber auch in Bezug auf Kosten, Handhabung, Genetik, ethische Aspekte und die Grundsätze des Tierschutzes<sup>54,55,56</sup>. Diese Fragestellung war Grundlage verschiedener wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>21,55,57-59</sup>. Mit den aktuellen Erkenntnissen und der Abwägung der speziestypischen Vor- und Nachteile, ist das Schaf als Versuchstier für die muskuloskeletale Forschung am besten geeignet. Aus diesem Grund wurde es bereits in zahlreichen Studien genutzt<sup>53,56,58,60,61</sup>. Vorteilhaft ist dabei die große Ähnlichkeit zwischen den Spezies Mensch und Schaf bezüglich Größe, Gewicht, Knochenstruktur, Knochenstoffwechsel und Knochenheilung, aber auch deren Verfügbarkeit, das einfache Handling, die geringen Kosten und die gesellschaftliche Akzeptanz<sup>55,57,62</sup>. Für die Untersuchung osteosynthetischer Fragestellungen ist die Einsatzmöglichkeit von humanmedizinischen Instrumenten und Implantaten bedeutsam, welche bei kleineren Spezies limitiert gewesen wäre. Biomechanische Faktoren wie die in der Tragachse des Beines liegende Tibia bei Schaf und Mensch sowie die postoperative Vollbelastung, waren essentielle Punkte im Aufbau dieser Tierstudie. Nur durch die Vollbelastung der Gliedmaße post operationem wurde eine ausreichende axiale Kraft erzeugt, die für den dynamisierenden Effekt der Schrauben notwendig war<sup>32</sup>. Um einen potenziellen Einfluss

des stärker ausgeprägten osteogenetischen Effektes juveniler Tiere<sup>63,64</sup> auf die Ergebnisse zu umgehen, wurden ausschließlich adulte Tiere mit einer relativ geringen Altersvarianz verwendet.

### 5.1.2 Frakturmodell

Die diaphysäre 90° Tibia-Quer-Osteotomie mit einem 3mm Frakturspalt wurde im Vorfeld auch in einigen anderen Studien angewandt<sup>23,24,32,36,37,65-69</sup>. Um einen standardisierten Verlauf und ein reproduzierbares Ergebnis zu erreichen, führte die Osteotomie stets derselbe erfahrene Chirurg durch. Mit einer oszillierenden Säge wurde der Knochen in einem Winkel von 90° komplett durchtrennt, was eine nahezu parallele interfragmentäre Beweglichkeit des Frakturspalt bei Belastung ermöglichte<sup>53</sup>. Während der Osteotomie wurde durch stete und ausreichende Spülung thermischen Gewebeschäden vorgebeugt. Zur Vermeidung von Mikrofrakturen wurden stets neue Sägeblätter verwendet. Leider können auch dadurch Sägeverluste und Hitzeschäden bei Osteotomie-Modellen im Unterschied zu natürlichen Frakturen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Zudem entstehen unnatürlich glatte Frakturenenden. Die sich anschließende Frage nach Unterschieden in der Knochenheilung zwischen osteotomierten und manuell gebrochenen Knochen wurde bereits untersucht und kann aufgrund großer Ähnlichkeit vernachlässigt werden<sup>65</sup>. Von Schopohl *et al.* stammt die Überlegung unter standardisierten Bedingungen Frakturen mit Weichteiltraumen zu kombinieren und so ein der realen klinischen Situation noch besser entsprechendes Studiendesign zu schaffen. Die Evaluation des vorgestellten Konzeptes bleibt offen<sup>70</sup>.

### 5.1.3 Zeitraum

Der neun wöchige Versuchszeitraum basiert auf Erkenntnissen verschiedener Studien zur Heilungsdauer. In ihnen wurde die maximale Kallusbildung nach 7 bis 8 Wochen post operationem beschrieben<sup>61,66,70-72</sup>. Der neunwöchige Beobachtungszeitraum war hingegen vorteilhaft, um die gruppenspezifischen Anpassungsvorgänge der maximalen Kallusmenge zu evaluieren. Zunächst starke Unterschiede pendelten sich bis zur neunten Woche auf ein gruppenübergreifendes Maß ein. Diese Relativierung der maximalen Kallusmenge wäre zu einem früheren Zeitpunkt nicht sichtbar geworden.

#### **5.1.4 Operation**

Das bereits etablierte diaphysäre 90° Tibia-Osteotomie-Modell dieser Tierstudie bewährte sich erneut. Die gewonnenen Ergebnisse können aufgrund der bereits beschriebenen Vergleichbarkeit zum humanen Patienten vielfältig genutzt werden. Alle Einzelschritte der Operation konnten dem Protokoll entsprechend durchgeführt werden. Hilfreich war der Einsatz der Schnittlehre, um die Osteotomie standardisiert in exakter Position und im exakten Winkel durchführen zu können. Mit besonderer Vorsicht musste die Durchtrennung der Trans-Kortex verfolgt werden. Hier konnte es trotz langjähriger Erfahrung und behutsamer Arbeitsweise zur Entstehung von Mikrofrakturen kommen. Diese erhöhen die Gefahr eines splitternden Knochens besonders beim Eindrehen der frakturnahen Schrauben. Die Schraubengröße von 5.0 mm muss für das Tibia-Fraktur-Modell am Schaf als oberes Limit angesehen werden. Die Frakturspaltbreite von 3 mm wurde unter Zuhilfenahme des extra angefertigten Abstandhalters genormt. Um eine Überlastung der dynamisierenden Schrauben durch ein zu hohes Drehmoment zu verhindern, wurden die Gewinde mit einer herkömmlichen Verriegelungsschraube vorgeschnitten und mit einem Drehmomentbegrenzer bei 4Nm verankert.

#### **5.1.5 Postoperative Phase**

Um das postoperative Risiko zu großer Scherkräfte beim Aufstehvorgang der Tiere zu vermeiden, wurden sie für drei Wochen in einem Hängesystem aufgestellt. Dieses ermöglichte eine nahezu freie Beweglichkeit der Tiere, die Vollbelastung der Gliedmaßen, eine freie Futteraufnahme, das Schlafen der Tiere sowie einen freien Kot- und Urinabsatz<sup>55</sup>. Lediglich beim Ablegen wurden die Tiere durch das Netz abgefangen. Infolgedessen war es möglich, die beim natürlichen Aufstehvorgang der Schafe auftretenden Scherkräfte soweit zu mindern, dass eine Überlastung der Implantate verhindert wurde<sup>73</sup>. In Hinblick auf das dadurch vermiedene Risiko war die temporär in Kauf zu nehmende Einschränkung der Tiere akzeptabel. Dieses System bewährte sich bereits mehrfach in anderen Studien<sup>53,55,60,61,70,74</sup>.

Nachdem die Tiere drei Wochen im Hängesystem untergebracht waren, wurden sie ohne dieses in Kleingruppen aufgestellt. Mit dem ersten Castwechsel und den ersten Röntgenaufnahmen drei Wochen post operationem wurde bei zwei Tieren eine Tibiafraktur diagnostiziert (LS06.06, FCL06.17). In der vierten Woche post operationem musste ein weiteres Tier (LS06.07) euthanasiert werden, mit gebrochener proximaler Schraube

(zwischen Schraubenkopf und gewindefreiem Schraubenschaft). Somit fielen zwei Tiere aus der FCL Gruppe und ein Tier aus der LS Gruppe vorzeitig aus dem Versuch aus. Die Frakturen waren höchstwahrscheinlich die Folge eines multifaktoriellen Geschehens. Hypothetisch erklärt sich dieses mit der im Zuge der Umstallung aufgetretenen übergroßen Aktivität der betroffenen Schafe, die zur Überlastung der sich in Heilung befindenden Knochen führte. Das Implantatversagen der FCL-Schraube stand mit hoher Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit der ungenügenden monokortikalen Verankerung der gewindetragenden Schraubenspitze in der Trans-Kortex. Anhand der Röntgenaufnahmen war ersichtlich, dass eine vorgängige zunehmende Lockerung der Schraube vorhanden war. Die dadurch unterhalb des Schraubenkopfes auftretenden Scherkräfte nahmen höchstwahrscheinlich bis zum Bruch des Implantates zu. Inklusive der zwei nachoperierten Reservetiere betrug die Komplikationsrate der Studie 15% (3/20).

### **5.1.6 Radiographien, Castwechsel, Probengewinnung**

Die wöchentlich durchgeführten Castwechsel und Röntgenaufnahmen erfolgten ohne größere Probleme. Entscheidend für die Qualität der Röntgenaufnahmen war die korrekte und zugleich bequeme Lagerung der Tiere, um einerseits auswertbare Winkelaufnahmen erzeugen zu können und andererseits eine bewegungsbedingte Unschärfe der Röntgenbilder zu vermeiden. Hierzu war es hilfreich, die Tiere an den entsprechenden Tagen morgens zu fasten und so einer verdauungsbedingten Unruhe (durch Aufgasen) der Tiere vorzubeugen. Die Compliance der sitzend fixierten Schafe konnte durch eine gepolsterte Lagerung, sowie eine Belohnung mit Brot erhöht werden. Mit dem Anlegen neuer Castverbände wurde bis zur erfolgreichen Entwicklung der Röntgenbilder gewartet, sodass im Bedarfsfall direkt eine zusätzliche Aufnahme erstellt werden konnte. Diese Zwischenzeit wurde genutzt, um die Operationsnarbe und die Klauen zu kontrollieren. Zusätzlich erfolgte eine Behandlung eventuell vorhandener cast-bedingter Scheuerstellen. Sowohl bei der Schlachtung als auch bei der sich anschließenden Präparation der Tibiae gab es keine Komplikationen. Auch die nach der biomechanischen Testung erfolgte histologische Einbettung konnte plangemäß durchgeführt werden. Eine spezielle Herausforderung stellte die korrekte Einspannung der Probenblöcke in die Diamantbandsäge „Exacta“ dar. Erhebliche Probleme traten durch die unpräzise und eingeschränkt variable Einspannvorrichtung an der Exacta auf, welche als verbesserungswürdig einzustufen ist. Zudem erschwerten optische Täuschungen vor allem

an abgerundeten Stellen der Probenblöcke das Einzeichnen der korrekten Schnittebenen, auch wenn das MMA-Material sehr klar ausgehärtet war. Besonders schwierig war das Sägen bei Proben, die in mehreren Ebenen schief eingebettet wurden. Trotz aller systematischen Schwierigkeiten konnten korrekte Schnitte aller Proben erstellt werden.

#### **5.1.7 Biomechanische Testung**

Vor der biomechanischen Testung mussten die Implantate der operierten Tibiae entfernt werden. Dies erfolgte ohne nennenswerte Anstrengungen bei den Gruppen DLS und LS. Bei 7/30 FCL Schrauben kam es zu Schwierigkeiten bei der Explantation. Durch Hebelwirkung einer kleinen Zange konnte bei vier Schrauben das Entfernen ermöglicht werden. Erhebliche Probleme bereiteten drei FCL Schrauben. Hier wurde letztendlich eine arretierende Schweißerzange benutzt, die unter Zug das Entfernen der Schrauben zuließ. Der Schraubenkopf wies im Anschluss erhebliche Deformationen auf. Die eigentliche biomechanische Testung wurde am von Weichteilen frei präparierten Knochen durchgeführt. Ein Einfluss der Weichteile auf die Ergebnisse konnte dadurch ausgeschlossen werden<sup>75</sup>. Individuelle Unterschiede wurden durch Relativierung zur intakten Gegenseite ausgeschlossen, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Die Torsionssteifigkeitsmessung wurde bis zum Bruch der Knochen fortgesetzt<sup>76</sup>. Auch wenn die entstehenden Mikrofrakturen in der sich anschließenden  $\mu$ -CT-Untersuchung und in den histologischen Präparaten sichtbar waren, hatte dies keine negativen Auswirkungen auf die Verwertbarkeit der Ergebnisse. In der Literatur wird auch über Steifigkeitsmessungen *in vivo* diskutiert um Frakturheilung zu beurteilen<sup>75</sup>. Doch die nachgewiesene Korrelation zwischen verschiedenen Steifigkeitsmessungen rechtfertigt die Beschränkung auf eine der möglichen Methoden<sup>77</sup>. Zudem werden tendenziell bessere Ergebnisse bei Messung der Torsionssteifigkeit im Vergleich zu Druck- und Biegesteifigkeit erwartet<sup>77</sup>.

#### **5.1.8 Histologische Auswertung**

Für die Erstellung und Färbung der histologischen Schnitte konnte auf langjährige Institutserfahrung und eine ausgereifte Systematik zurückgegriffen werden. Ein reibungsloser Ablauf wurde dadurch gesichert. Für die quantitative Analyse der Histomorphometrie und Fluoreszenz stellte die manuelle Umfärbung einzelner

Gewebebereiche eine potenzielle Fehlerquelle dar. Diese konnte jedoch vernachlässigt werden, da zur Kontrolle für die Identifizierung der richtigen Gewebereiche das Originalpräparat herangezogen wurde und die Färbung stets durch die gleiche Person vorgenommen wurde. Diese Vorgehensweise führte zu reproduzierbaren Ergebnissen. Die relative Betrachtung der jeweiligen Gewebefraktion zur quantitativen Grundgesamtheit ermöglichte einen direkten Vergleich trotz interindividueller Größenunterschiede. Durch die zusätzliche  $\mu$ -CT Analyse konnten mit der histologischen Betrachtung übereinstimmende Ergebnisse erzielt und zugleich räumliche Aspekte evaluiert werden. Bei der quantitativen Fluoreszenzanalyse wurden Gewebe detektiert, die zwischen 48 und 72 Stunden post injectionem in Knochenauf-, -um- und -abbauvorgänge involviert waren<sup>78</sup>.

### **5.1.9 $\mu$ CT-Untersuchung**

Mit Hilfe der hochauflösenden Technologie des  $\mu$ -Computer-Tomographen konnten zusätzliche räumliche Aspekte für die Studie gewonnen werden, die aus den Ergebnissen der zweidimensionalen histologischen Untersuchung nicht hervorgegangen wären. Aus diesem Grund rechtfertigt sich der apparative und finanzielle Mehraufwand für diese bereits etablierte Untersuchungsmethode von Knochenstrukturen.

### **5.1.10 Radiologische Analyse**

Die zur quantitativen radiologischen Analyse genutzte Methode wurde erstmalig an unserem Institut angewandt. Mit dem Brush Tool des Computerprogrammes OsiriX wurde der Kallusflächeninhalt manuell nachgezeichnet und tabellarisch erfasst. Die Kallusdichte wurde anhand der Graustufenwerte digital erfasst. Nach der jeweiligen Relativierung gegen den Graustufenwert der Umgebung wurde ein reproduzierbares und standardisiertes individuell vergleichbares Ergebnis erzielt.

Ein diplomierter Radiologe (ECDVI) und eine diplomierte Chirurgin (ECVS) übernahmen die semiquantitative Analyse. Verwendung fand dabei das von Lagerpusch *et al.* modifizierte und bereits vorgängig etablierte Scoringssystem<sup>79,80</sup>. Bei der statistischen Auswertung musste jedoch festgestellt werden, dass die geringe Anzahl von Bewertungsstufen und eine starke Interobserver-Variabilität problematisch für das Auffinden signifikanter Unterschiede war. Aus diesem Grund kann die Verwendung des vorliegenden Scoringssystems ohne umfangreiche Modifikationen nicht empfohlen werden.



### **5.1.11 Mikroradiographie**

Durch die optische Übereinstimmung der Mikroradiographien mit den Toluidinpräparaten konnte das Ergebnis der Histomorphometrie bestätigt werden. Die Mikroradiographien ermöglichten es, bei einer sehr hohen Auflösung, kalzifizierte Knochenmatrix ohne Überlagerungen zu identifizieren. Durch den Einsatz der  $\mu$ -Computer-Tomographie, bei ähnlicher Auflösung, konnten die zweidimensionalen Mikroradiographien durch die räumliche Komponente ergänzt werden.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

Im Hinblick auf die essentiellen Fragen dieser Studie konnten einige interessante Antworten gefunden werden. Die in der Literatur beschriebene Steigerung der ciskortikalen Beweglichkeit im Frakturspalt mit der dadurch erwünschten stärkeren Kallusbildung wurde in unserer Studie durch die dynamischen Schraubensysteme ermöglicht<sup>32,33,53</sup>. Der gleichmäßige und qualitativ hochwertige Kallus der DLS Gruppe führte auch ohne übermäßiges Mengenwachstum zu einer sicheren und frühzeitigen Stabilität. Die symmetrische Bildung von Kallusgewebe spielte dabei eine wichtige Rolle<sup>35</sup>. Geringere Wertschwankungen und das Ausbleiben von komplikationsbedingten Ausfällen untermauern diese positive Einschätzung. Als schwierig musste bei den quantitativen Analyseverfahren das Detektieren signifikanter Unterschiede bei mehr als zwei Gruppen bezeichnet werden. Die Ursachen dafür könnten u.a. in den bereits guten Ergebnissen von herkömmlichen Systemen liegen. Bezogen auf die möglichen Verbesserungen stellen diese eine hohe Hürde für Signifikanzen neuer Systeme dar. Ein weiterer Punkt war die stark auf den Gruppendurchschnittswert Einfluss nehmende breite Varianz innerhalb der Gruppen FCL und LS, die durch die geringe Zahl an Versuchstieren noch verstärkt wurde. Diese Unsicherheitsfaktoren für die Aussagekraft der Ergebnisse könnten durch eine umfangreichere Tierstudie, die sich auf den Vergleich von zwei Systemen beschränkt, verringert werden.

Verschiedene langjährig erfahrene Untersucher erfassten unabhängig voneinander beim histologischen Vergleich der Präparate eine deutliche qualitative Überlegenheit der Gruppe DLS. Mit statistischer Signifikanz konnte diese hingegen nur teilweise untermauert werden. Hier wurde die Grenze der statistischen Aussagekraft trotz hoher Genauigkeit quantitativer Untersuchungsmethoden spürbar. Gerade bei der Beurteilung von Röntgenbildern ist die auf subjektiven Eindrücken beruhende Erfahrungsdiagnose nicht

durch eine computergestützte Quantität ersetzbar. Es wurde dennoch der Versuch unternommen Erstere semiquantitativ und quantitativ zu bestätigen. Um die Menge an Kallus quantitativ zu erfassen, wurde dessen röntgenologisch sichtbare Fläche digital nachgezeichnet. Der meiste Kallus wurde in der FCL Gruppe gebildet, gefolgt von Gruppe DLS und LS. Beachtlich war der Gruppenunterschied im zeitlichen Verlauf. Nur bei der Gruppe DLS wies die Kurve ab der sechsten Woche eine Plateauphase auf. Diese hatte ohne einen starken Rückgang der Kallusflächen bis zur Schlachtung Bestand. Gruppe DLS schien von Beginn an in einem biologisch sinnvollem und ausreichendem Maße Kallus zu bilden, der im Gegensatz zu den anderen Gruppen geringerem Remodeling unterworfen war. Die geringeren Kallusmengen der Gruppe LS und die höheren Kallusmengen der Gruppe FCL näherten sich bis zur Schlachtung einem gemeinsamen gruppenübergreifenden Niveau an. Auch anfänglich exzessive Kalluszubildungen geringerer Qualität wurden dadurch im Verlauf der Zeit den biologischen Bedürfnissen entsprechend zurückgebildet. Entscheidend nach der quantitativen radiologischen Untersuchung war die Erkenntnis, dass dynamische Systeme die Bildung der Kallusmenge fördern. Die geringen Werte der Kallusflächen für die Gruppe LS sind Folge der zu rigiden Fixation ohne IFB. Die Bedeutung der IFB für die Kallusbildung wurde bereits in einem Review von Frost beschrieben<sup>17</sup>.

Mit dem bei der semiquantitativen Analyse der Röntgenbilder angewandten System fiel es schwer aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Statistisch lässt sich dieser Sachverhalt mit der begrenzten Anzahl von Versuchstieren und mit der geringen Zahl an jeweils möglichen Bewertungsstufen untermauern. Trotz der sich signifikant unterscheidenden Interobserver Variabilität und einiger fehlender Datenwerte konnten signifikante Unterschiede in der Frakturspaltweite an der Cis- und auch an der Trans-Kortex verdeutlicht werden. Die geringste Frakturspaltweite, ohne Berücksichtigung von gebildetem Kallusgewebe, wies Gruppe FCL auf. Sie unterschied sich signifikant von den anderen beiden Gruppen. Der statistische Unterschied zwischen FCL und DLS wurde transseitig mit einem  $p=0.0036$  und cisseitig mit einem  $p=0.0032$  bestätigt. Der Unterschied zwischen FCL und LS war beidseits mit einem  $p<0.001$  hoch signifikant. Ein vorsichtiger Interpretationsversuch für die Signifikanz in der Frakturspaltweite kann vor dem Hintergrund eines verbesserungswürdigen Scoringsystems versucht werden. Die anatomische Krümmung der Schaftibiae (x-Beinigkeits) führte zu einer transkortikal stärkeren Kompression der Frakturenenden. Bei rigider Fixation wurde diese Kompression unterdrückt und die Frakturspaltweite blieb über die Zeit annähernd konstant. Da durch die dynamischen

Schraubensysteme eine Steigerung der Beweglichkeit vorlag, wurde eine Verkleinerung vor allem der transkortikalen Frakturspaltweite möglich. Bei der monokortikal verankerten Gruppe FCL führte diese Beweglichkeit zu einer belastungsbedingten Verkleinerung der Frakturspaltweite. Dadurch ging die Gefahr einer unbeabsichtigten Veränderung der zuvor anatomisch korrekten axialen Ausrichtung einher. Trotz ähnlicher dynamisierender Effekte bei der DLS Gruppe wurden keine signifikanten Unterschiede zur rigiden LS Gruppe beobachtet. Mit aller notwendigen Vorsicht kann somit von einer stabilen anatomischen Reposition der Frakturenden bei Verwendung von DLS Schrauben ausgegangen werden. Um allerdings aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, müsste auf ein besser geeignetes Bewertungsschema zurückgegriffen werden.

Die biomechanische Testung der freipräparierten Knochen zeigte sich hingegen als eine geeignete Methode, um die Stabilität der Knochenheilung zu überprüfen. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass es wissenschaftlich korrekt ist, den Einfluss der Weichteile durch deren Präparation auszuschließen, sie aber ein stets zu berücksichtigender klinischer Faktor sein werden. Es konnte keine generelle Seitenabhängigkeit bei der Steifigkeitsuntersuchung nachgewiesen werden. Variabilitäten in den Steifigkeitswerten könnten aber dadurch minimiert werden, indem gepaarte Proben in der gleichen physiologischen Drehrichtung untersucht werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Torsionssteifigkeit konnten zwar nur im T-Test zwischen DLS & LS erfasst werden, aber die dynamischen Systeme wiesen insgesamt höhere Torsionssteifigkeitswerte als die Gruppe LS auf. Zudem war die gruppenspezifische Varianz für die DLS Schraube deutlich geringer als bei den anderen beiden Gruppen. Die maximalen Bruchwerte der Gruppen unterschieden sich signifikant. Dabei wiesen die Gruppen DLS und FCL signifikant höhere Bruchwerte als die Gruppe LS auf ( $p_{DLS}=0.021$ ,  $p_{FCL}=0.025$ ), unterschieden sich selbst jedoch nicht signifikant ( $p=0.821$ ). Die biomechanischen Ergebnisse sind von klinischer Relevanz, weil durch die Verwendung dynamischer Schrauben eine frühzeitigere Mobilität der Patienten möglich erscheint. Zu diesem Ergebnis kamen Döbele *et.al.* in ihren Untersuchungen<sup>32</sup>. Die Gruppe DLS wies biomechanisch dieses sehr gute Ergebnis auf, obwohl weniger Kallusgewebe als bei Gruppe FCL gebildet wurde. Unter Anwendung von DLS Schrauben wurde qualitativ hochwertiges Kallusgewebe in einem physiologisch notwendigen Ausmaß gefördert. Dieses wurde vorwiegend an für die Stabilität essentiellen Stellen gebildet. Die ähnlich hohen Stabilitätswerte bei Gruppe FCL müssen auch in Hinblick auf zwei vorzeitig euthanasierte Tiere und die bereits erwähnte Gruppeninhomogenität bewertet werden.

Diese Ausfälle könnten auch in Zusammenhang mit einer zu großen IFB stehen<sup>12,15</sup>. Bei einem Blick auf die FCL-Einzelergebnisse wird deutlich, dass gerade jene Tiere maximale biomechanische Resultate erzielten, die im histologischen Bild ein ausgeglichenes und im Umfang begrenztes Kalluswachstum aufwiesen. Das schwächste biomechanische Einzelergebnis aus der Gruppe DLS wies hingegen bei der histologischen und radiologischen Analyse den meisten transkortikalen Kallus auf. Die reine Kallusmenge ist demnach kein direktes Maß für biomechanische Stabilität und gute Heilung<sup>13</sup>. Ebenso kann die These vertreten werden, dass durch die Menge an Kallusgewebe in Gruppe FCL teilweise qualitätsmindernde Effekte der Knochenheilung ausgeglichen wurden. Bei der Betrachtung der biomechanischen Maximal- und Minimalwerte der einzelnen Gruppen in Hinblick auf die zuvor erhobenen histologischen Einzelbefunde konnte festgestellt werden, dass die Aussagekraft in einer homogenen Gruppe sehr gut mit den biomechanischen Ergebnissen korrelierte. So stimmten nur in der Gruppe DLS die Maximal-/Minimalwerte zwischen Steifigkeitsuntersuchung und Bruchmomentanalyse überein. Für eine erste Einschätzung zur Stabilität der Knochenbruchheilung ist es hilfreich auf noch nicht vollständig abgeschlossene Heilungsprozesse zu achten. Diese konnten in 5/6 Proben der Gruppe LS, in 2/5 Proben der Gruppe FCL und in 1/6 Proben der Gruppe DLS auf eine noch nicht ausgereifte Stabilität hinweisen. Mit Verweis auf die bereits vorhandene Literatur kann also postuliert werden, dass dynamische Schraubensysteme die Frakturheilung fördernd beeinflussen<sup>12,32,37,43,53</sup>. In den Gruppen DLS und FCL stimmten die Proben, bei denen eine fehlende Kallusüberbrückung des Frakturspaltes zu verzeichnen war, mit den Minimalwerten der Steifigkeitsmessung sowie jenen der Bruchmomentanalyse überein.

Bei der histomorphometrischen Untersuchung wurden die Gewebefraktionen digital umgefärbt und zunächst relativ zum Gesamtknochen ausgewertet. Dabei konnte gruppenübergreifend das Bindegewebe als Hauptanteil bestimmt werden. Im Rahmen der ablaufenden Umbauvorgänge kann dieses als noch nicht kalzifiziertes Kallusgewebe eine Vorstufe im Heilungsverlauf (Phase 2: „weicher Kallus“) darstellen<sup>9,10</sup>. Der zweitgrößte Gewebeanteil wurde bei den dynamischen Systemen von der neuen Knochenmatrix ausgemacht. Dynamische Systeme waren also frühzeitig in der Lage einen prozentual größeren Anteil des Gewebes zu kalzifizieren, um eine stabile Frakturversorgung zu ermöglichen. Ein Blick auf die bereits beschriebene biomechanische Situation unterstützt diese These<sup>12,32,37,43</sup>. Vergleicht man die Kallusfraktionen cis- und transseitig relativ zum Gesamtknochen dann befand sich der Hauptanteil transkortikal. Die Begründung dafür

liegt in der ciskortikalen Begrenzung des Kalluswachstums durch die Platte, welche transseitig keinen Einfluss hat<sup>32-34</sup>. Trotz gleicher „Wachstumseinschränkung“ ciskortikal waren dynamische Systeme prozentual deutlich vor der Gruppe LS einzuordnen. An der Cis-Kortex wies Gruppe FCL 59.06% und Gruppe DLS 32.07% mehr Kallus auf, was auf die Förderung der ciskortikalen Kallusbildung durch die Verwendung dynamischer Systeme hinweist. Die essentiellen Bereiche zur Frakturstabilisierung liegen interkortikal weshalb die Gewebefractionen auch interkortikal untersucht wurden. Cis-seitig wurde der dynamisierende Effekt durch eine deutlich stärkere Bildung neuer Knochenmatrix im Vergleich zur LS Gruppe erkennbar (FCL 60.40% und DLS 59.97% mehr neue Knochenmatrix als LS). Dieser Sachverhalt könnte als Anzeichen für eine geringere interkortikale „Frakturheilungsaktivität“ an der Cis-Kortex interpretiert werden. Die dynamischen Gruppen DLS und FCL bewirkten früher eine „interkortikale Gewebekonstruktion“ welche an einer frühzeitigen Stabilität erkennbar war. Nur bei der Gruppe DLS übernahm transkortikal die neue Knochenmatrix den Hauptanteil der Gewebefractionen. Der Anteil von Hintergrundgewebe war ebenfalls deutlich geringer. Damit konnte für die Gruppe DLS wiederholt gezeigt werden, dass eine gute „Gewebedurchbauung“ mit der sich zeitig anschließenden Kallusbildung interkortikal zur Frakturstabilisierung beiträgt. Nur die Gruppe DLS konnte interkortikal cis- als auch transseitig fast identische prozentuale Werte vorweisen, die eine Folge der nahezu parallelen interfragmentären Beweglichkeit sein könnten (*Diagramm 8.3.2.3.c*). Auch bei der Studie von Lesser konnte eine Zunahme der cis-seitigen Kallusbildung mit steigender IFB beobachtet werden, jedoch kein Ausgleich zwischen cis- und trans erreicht werden<sup>61</sup>. Bei der Fluoreszenzanalyse konnten bestehende Thesen aus der histologischen Untersuchung aufgegriffen und bestätigt werden. So wies die makroskopische Betrachtung der Fluoreszenzpräparate deutliche Gruppenunterschiede auf. Bei der Gruppe LS ließ sich keine klare Gruppentendenz feststellen. Im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen überwog der Anteil rot fluoreszierender Bereiche. Der Großteil aktiven Gewebes konnte demnach erst in der siebten Woche post op angesprochen werden. Bei der Betrachtung der Gruppe FCL musste der Gesamteindruck als unruhig und ebenso inhomogen wie bei Gruppe LS beschrieben werden. Eine einheitliche Gruppentendenz konnte auch hier nicht nachgewiesen werden. Es schien teilweise viel Kallusgewebe geringerer Qualität gebildet worden zu sein. Bei der Gruppe DLS hingegen konnte insgesamt von einem weit entwickelten homogenen und qualitativ guten Kallusgewebe gesprochen werden. Bei 5/6 Tieren überwogen sowohl auf der transkortikalen als auch auf der ciskortikalen Seite die

grün fluoreszierenden Bereiche. Eine Aktivität der Gewebe vier Wochen post op konnte damit nachgewiesen werden und als ein weiterer Hinweis auf die bereits frühzeitig einsetzende Frakturheilung gesehen werden. Bei der quantitativen Fluoreszenzanalyse wies Gruppe DLS cis-seitig die höchsten Werte für Calcein-Grün im interkortikalen Bereich auf (DLS 21.82%, LS 15.24%, FCL 4.76%). Auf der transkortikalen Seite war in allen Gruppen ein nur sehr geringer Anteil an Calcein-Grün detektierbar (DLS 2.76%, LS 0.60%, FCL 0.00%). Das DLS Ergebnis unterstrich deutlich das frühzeitige Vorhandensein aktiver Gewebe in Bereichen die für die Knochenheilung essentiell sind. Die gruppenübergreifende Korrelation der Maximal- und Minimalwerte aus der interkortikalen Fluoreszenzanalyse mit den biomechanischen Werten ergänzt den bereits beschriebenen Zusammenhang mit den histologischen Ergebnissen sehr gut.

Von den drei Teiluntersuchungen der radiologischen Analyse wurden bereits die Ergebnisse der semiquantitativen und quantitativen Untersuchung vorgestellt. Bei der dazugehörigen  $\mu$ -Computertomographie verglich man verschiedene Teilbereiche der Proben. Fokussiert wurde zum Einen das Kallusvolumen zum Anderen die Kallusdichte. Als erstes Teilvolumen wurde der Knochenschaft untersucht, dessen Dichtewerte in der Gruppe DLS tendenziell höher waren als jene der Gruppe FCL ( $p=0.05195$ ). Der Knochenschaft wurde in acht verschiedene Segmente unterteilt, um über den Dichteverlauf aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. In allen Segmenten konnte mit abnehmender Gewebedichte die Gruppenreihenfolge DLS, LS, FCL ermittelt werden. Im Bereich des Frakturspaltes konnten signifikant höhere Dichtewerte für Gruppe DLS im Vergleich zur Gruppe FCL nachgewiesen werden ( $p=0.02597$ ). Die relativ hohe Knochendichte der Gruppe DLS wies auf eine weit fortgeschrittene Kalzifizierung der Gewebe hin, die sich auch in den homogenen Stabilitätswerten der Gruppe widerspiegelte. Für das Kallusvolumen konnte in fast allen Bereichen folgende absteigende Reihung festgestellt werden:  $FCL > DLS > LS$ . In Anbetracht der histologischen und histomorphometrischen Befunde stimmte diese mengenmäßige Überlegenheit mit der bereits beschriebenen exzessiven Kallusbildung in Gruppe FCL überein. Bemerkenswert jedoch war, dass bezüglich des äußeren Kallus ciskortikal sowohl Gruppe FCL ( $p=0.01299$ ) als auch Gruppe DLS ( $p=0.04545$ ) signifikant mehr Kallus aufwiesen als Gruppe LS. Trotz plattenbedingter „Wachstumsbeschränkung“ wurde also eine Dynamisierung der Cis-Kortex erreicht und die lokale Kalluszubildung gefördert. Die Interpretation der übergroßen Kallusvolumina bei der Gruppe FCL als Irritationskallus ließ sich auch durch die wesentlich größere Kallusmenge endostal untermauern. Dieser Punkt wurde v.a. durch

die endostalen Volumina bezüglich Transkortex & Gesamtkallus endostal verdeutlicht. Der ciscortikale Anteil des endostalen Kallus wiederum war bei den Gruppen FCL und DLS ähnlich umfangreich und ist wahrscheinlich die Folge des Dynamisierungseffektes. Die Förderung der ciscortikalen Kallusbildung durch dynamisierende Effekte wurde bereits in der Literatur beschrieben.<sup>32,36,53</sup> Bedeutsam für die stabile Verbindung der Knochenenden ist die Kallusbildung im Frakturspalt, einem weiteren Teilvolumen der  $\mu$ CT-Analyse. Die für die Knochenheilung vorteilhafte Kallusbildung in diesem Bereich erfolgte mit absteigendem Volumen in folgender Reihung: DLS>FCL>LS. Der signifikante Unterschied zwischen Gruppe DLS und LS konnte mit  $p=0.04545$  belegt werden. Auch bei der seitenbezogenen Betrachtung blieb diese Reihung erhalten und cisseitig wies Gruppe DLS signifikant mehr Kallus im Frakturspalt auf als Gruppe LS. ( $p=0.04545$ ) Der sogenannte Ring-Kallus im Frakturspalt stellt ausschließlich das direkt interkorticale Kallusgewebe dar. Dabei konnte sowohl im Gesamten als auch seitenbezogen die Gruppenreihenfolge beibehalten werden (DLS>FCL>LS). Mit der Bedeutung symmetrischer Kallusbildung befassten sich bereits Lujan *et al.*<sup>35</sup>. Zusammenfassend geht aus den  $\mu$ -CT-Ergebnissen hervor, dass einerseits Gruppe FCL in der Lage war sehr viel Kallusgewebe zu bilden, es andererseits der Gruppe DLS gelang an den für die Knochenheilung essentiellen Bereichen mehr Kallusvolumen aufzubauen.

### 5.3 Schlussfolgerung und Perspektiven

Mit der vorliegenden Tierstudie konnte der positive Effekt dynamisierender Schrauben auf die Knochenheilung bestätigt werden. Die Verwendung der „Dynamic Locking Screw“ (DLS) führte sowohl histologisch als auch biomechanisch zu einer sehr homogenen und stabilen Frakturversorgung. Ohne ein Übermaß an Kallusvolumen zu benötigen, fand eine Stabilisierung an den für die Heilung essentiellen Bereichen (interkortikal, ciskortikal) statt. Die im Vorfeld *in vitro* erlangten Erkenntnisse über die durch DLS-Schrauben<sup>32</sup> mögliche gleichmäßige interfragmentäre Beweglichkeit, konnten mit den Resultaten dieser klinischen Tierstudie *in vivo* nachgewiesen werden.

In allen Untersuchungen wurden bessere Resultate nach Einsatz dynamischer Systeme erzielt, als dies nach Verwendung der rigiden Standard-Verriegelungsschraube („Locking Screws“ (LS)) der Fall war.

Beim direkten Vergleich der zwei dynamischen Schraubentypen wurden trotz ähnlich guter biomechanischer Resultate klare Gruppenunterschiede nachgewiesen. Diese schlugen sich in einem der FCL-Gruppe eigenen inhomogenen und von einem großen Kallusvolumen geprägten Erscheinungsbild nieder. Zudem mussten in der Gruppe FCL zwei Tiere vorzeitig euthanasiert werden und es traten Komplikationen bei der Implantatentfernung auf. Zusammenfassend kann die Überlegenheit des Einsatzes dynamischer Schrauben bei der Frakturversorgung festhalten werden, obgleich es zu systematischen Unterschieden bei den zur Verfügung stehenden Schraubenarten kam. Diese auch im Hinblick auf ihre klinische Einsatzfähigkeit und Praktikabilität am Humanpatienten zu evaluieren wird der nächste Entwicklungsschritt sein. Das Potenzial zur weiteren Verbesserung der Frakturversorgung konnte aufgezeigt werden und erste Erkenntnisse aus dem humanmedizinischen Einsatz können mit Spannung erwartet werden.

*„Der Fortschritt besteht nicht darin, das Gestern zu zerstören, sondern seine Essenz zu bewahren, welche die Kraft hatte, das bessere Heute zu schaffen.“*

José Ortega y Gasset



## 6 Literaturverzeichnis

1. Claes L: Biomechanical principles and mechanobiologic aspects of flexible and locked plating. *Journal of orthopaedic trauma* 25 Suppl 1:S4-7, 2011.
2. Sellei RM, Garrison RL, Kobbe P, et al: Effects of near cortical slotted holes in locking plate constructs. *Journal of orthopaedic trauma* 25 Suppl 1:S35-40, 2011.
3. Egol KA, Kubiak EN, Fulkerson E, et al: Biomechanics of locked plates and screws. *Journal of orthopaedic trauma* 18:488-493, 2004.
4. Perren SM, Cordey J: [Tissue differences in fracture healing (author's transl)]. *Unfallheilkunde* 80:161-164, 1977.
5. Müller M.E. AwM, Schneider R.: *Manual der Osteosynthese. AO-Technik.* (ed 3., überarb. u. erw. Aufl. 1992). Berlin, Springer, 1992.
6. Carter DR, Cockshutt JR, Dobson H, et al: *Bone in Clinical Orthopedics.* Stuttgart, New York, AO Publishing, 2002.
7. McKibbin B: The biology of fracture healing in long bones. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 60-B:150-162, 1978.
8. Goodship AE, Kenwright J: The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 67:650-655, 1985.
9. Claes L: Biologie und Biomechanik der Osteosynthese und Frakturheilung. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 1:329-341, 2006.
10. Lieberman JR, Friedlaender GE: *Bone Regeneration and Repair.* Totowa, New Jersey, Humana Press, 2005.
11. Claes LE, Wilke HJ, Augat P, et al: Effect of dynamization on gap healing of diaphyseal fractures under external fixation. *Clinical biomechanics* 10:227-234, 1995.
12. Claes LE, Heigele CA, Neidlinger-Wilke C, et al: Effects of mechanical factors on the fracture healing process. *Clinical orthopaedics and related research*:S132-147, 1998.
13. Claes L, Augat P, Suger G, et al: Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 15:577-584, 1997.
14. Chao EY, Aro HT, Lewallen DG, et al: The effect of rigidity on fracture healing in external fixation. *Clinical orthopaedics and related research*:24-35, 1989.
15. Perren SM: Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 84:1093-1110, 2002.
16. Gomez-Benito MJ, Garcia-Aznar JM, Kuiper JH, et al: Influence of fracture gap size on the pattern of long bone healing: a computational study. *Journal of theoretical biology* 235:105-119, 2005.
17. Frost HM: From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *The Anatomical record* 262:398-419, 2001.
18. Pape HC, Bottlang M: Flexible fixation with locking plates. *Journal of orthopaedic trauma* 25 Suppl 1:S1-3, 2011.

19. Sommer C, Gautier E: [Relevance and advantages of new angular stable screw-plate systems for diaphyseal fractures (locking compression plate versus intramedullary nail]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique* 60:751-756, 2003.
20. Stoffel K, Dieter U, Stachowiak G, et al: Biomechanical testing of the LCP--how can stability in locked internal fixators be controlled? *Injury* 34 Suppl 2:B11-19, 2003.
21. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, et al: Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology* 139:663-670, 1998.
22. Kenwright J, Richardson JB, Cunningham JL, et al: Axial movement and tibial fractures. A controlled randomised trial of treatment. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 73:654-659, 1991.
23. Klein P, Schell H, Streitparth F, et al: The initial phase of fracture healing is specifically sensitive to mechanical conditions. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 21:662-669, 2003.
24. Augat P, Burger J, Schorlemmer S, et al: Shear movement at the fracture site delays healing in a diaphyseal fracture model. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 21:1011-1017, 2003.
25. N. E B, Rhijn Mv, Tami I, et al: Shear Does Not Neccessarily Inhibit Bone Healing. *Clinical Orthopaedics And Related Research* 443:307-314, 2006.
26. Park S-H, o'Connor K, McKellop H, et al: The INfluence of Active Shear or Compressive Motion on Fracture-Healing. *JBJS* 80-A:868-878, 1998.
27. Claes LE, Heigele CA: Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *Journal of biomechanics* 32:255-266, 1999.
28. Kaspar D, Seidl W, Neidlinger-Wilke C, et al: In vitro effects of dynamic strain on the proliferative and metabolic activity of human osteoblasts. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 1:161-164, 2000.
29. Kaspar D, Seidl W, Neidlinger-Wilke C, et al: Dynamic cell stretching increases human osteoblast proliferation and CICP synthesis but decreases osteocalcin synthesis and alkaline phosphatase activity. *Journal of biomechanics* 33:45-51, 2000.
30. Kenwright J, Goodship AE: Controlled mechanical stimulation in the treatment of tibial fractures. *Clinical orthopaedics and related research*:36-47, 1989.
31. Wolf S, Janousek A, Pfeil J, et al: The effects of external mechanical stimulation on the healing of diaphyseal osteotomies fixed by flexible external fixation. *Clinical biomechanics* 13:359-364, 1998.
32. Dobeles S, Horn C, Eichhorn S, et al: The dynamic locking screw (DLS) can increase interfragmentary motion on the near cortex of locked plating constructs by reducing the axial stiffness. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 395:421-428, 2010.
33. Bottlang M, Lesser M, Koerber J, et al: Far cortical locking can improve healing of fractures stabilized with locking plates. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 92:1652-1660, 2010.
34. Gautier E, Sommer C: Guidelines for the clinical application of the LCP. *Injury* 34 Suppl 2:B63-76, 2003.

35. Lujan TJ, Henderson CE, Madey SM, et al: Locked plating of distal femur fractures leads to inconsistent and asymmetric callus formation. *Journal of orthopaedic trauma* 24:156-162, 2010.
36. Gardner MJ, Nork SE, Huber P, et al: Stiffness modulation of locking plate constructs using near cortical slotted holes: a preliminary study. *Journal of orthopaedic trauma* 23:281-287, 2009.
37. Bottlang M, Doornink J, Fitzpatrick DC, et al: Far cortical locking can reduce stiffness of locked plating constructs while retaining construct strength. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 91:1985-1994, 2009.
38. Perren SM: [Biomechanical basis of fracture treatment]. *Der Orthopäde* 21:3-10, 1992.
39. Rüter A, Trentz O, Wagner M: *Unfallchirurgie*. München, Wien, Baltimore, Verlag Urban und Schwarzenberg, 1995.
40. Autefage A: The point of view of the veterinary surgeon: bone and fracture. *Injury* 31 Suppl 3:C50-55, 2000.
41. Schmal H, Strohm PC, Jaeger M, et al: Flexible fixation and fracture healing: do locked plating 'internal fixators' resemble external fixators? *Journal of orthopaedic trauma* 25 Suppl 1:S15-20, 2011.
42. Gautier E, Sommer C: Biologische Osteosynthese - was bedeutet das für den Hausarzt. *Therapeutische Umschau* 60:729-735, 2003.
43. Köstler W, Strohm P, Südkamp NP: Entwicklung und aktueller Stand winkelstabiler Plattensysteme. *Trauma Berufskrankheiten* 7:5-9, 2004.
44. Bottlang M: Biomechanics of far cortical locking. *Journal of orthopaedic trauma* 25:e60, 2011.
45. Fuchs T, R M, Raschke M-J: Innovationen in der operativen Frakturbehandlung - Winkelstabilität. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 1:167-184, 2006.
46. Miclau T, Martin RE: The evolution of modern plate osteosynthesis. *Injury* 28 Suppl 1:A3-6, 1997.
47. Allgower M, Ehresam R, Ganz R, et al: Clinical experience with a new compression plate "DCP". *Acta orthopaedica Scandinavica Supplementum* 125:45-61, 1969.
48. Perren SM, Russenberger M, Steinemann S, et al: A dynamic compression plate. *Acta orthopaedica Scandinavica Supplementum* 125:31-41, 1969.
49. Perren SM, Klaue K, Pohler O, et al: The limited contact dynamic compression plate (LC-DCP). *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 109:304-310, 1990.
50. Strauss EJ, Schwarzkopf R, Kummer F, et al: The current status of locked plating: the good, the bad, and the ugly. *Journal of orthopaedic trauma* 22:479-486, 2008.
51. Wagner M: [Advantages and disadvantages of locked plating]. *Der Orthopäde* 39:149-159, 2010.
52. Gardner TN, Hardy JR, Evans M, et al: The static and dynamic behaviour of tibial fractures due to unlocking external fixators. *Clinical biomechanics* 11:425-430, 1996.
53. Lagerpusch N: Die Dynamisierung der winkelstabilen Plattenosteosynthese mit Hilfe der "Dynamic Locking Screw" (DLS) - Eine experimentelle Studie an Schafen. *Dr. med. vet.: Vetsuisse Fakultät Universität* 2011.

54. Davidson MK, Lindsey JR, Davis JK: Requirements and selection of an animal model. *Israel journal of medical sciences* 23:551-555, 1987.
55. Auer JA, Goodship A, Arnoczky S, et al: Refining animal models in fracture research: seeking consensus in optimising both animal welfare and scientific validity for appropriate biomedical use. *BioMed Central Ltd* 8, 2007.
56. Turner AS: Experiences with sheep as an animal model for shoulder surgery: strengths and shortcomings. *Journal of shoulder and elbow surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons* 16:S158-163, 2007.
57. Martini L, Fini M, Giavaresi G, et al: Sheep Model in Orthopaedic Research: A Literature Review. *Comparative Medicine* 51:292-299, 2001.
58. Newman E, Turner AS, Wark JD: The potential of sheep for the study of osteopenia: current status and comparison with other animal models. *Bone* 16:277S-284S, 1995.
59. Reinwald S, Burr D: Review of Nonprimate, Large Animal Models for Osteoporosis Research. *Journal of Bone and Mineral Research* 23:1353-1368, 2008.
60. Klein K: In vivo Studie verschiedener Hydrogele mit variabler Porenstruktur im Vergleich. Dr. med. vet.: Vetsuisse Fakultät Universität Zürich, 2008.
61. Lesser M: Experimentelle Untersuchung der Frakturheilung langer Röhrenknochen nach Fixation mit winkelstabilen Implantaten mit und ohne mechanischer Dynamisierung an der Cis-Kortex. Dr. med. vet.: Vetsuisse Fakultät Universität Zürich, 2010.
62. Potes JC, Reis J, Capela e Silva F, et al: The sheep as an Animal Model in Orthopaedic Research. *Experimental Pathology and Health Science* 2:29-32, 2008.
63. Nunamaker DM: Experimental models of fracture repair. *Clinical orthopaedics and related research*:S56-65, 1998.
64. Hassler W, Zentner J: Radical osteoclastic craniectomy in sagittal synostosis. *Neurosurgery* 27:539-543, 1990.
65. Dumont C, Kauer F, Bohr S, et al: Long-Term Effects of Saw Osteotomy versus Random Fracturing on Bone Healing and Remodeling in a Sheep Tibia Model. *Journal of Orthopaedic Research*:680-686, 2009.
66. Epari DR, Schell H, Bail HJ, et al: Instability prolongs the chondral phase during bone healing in sheep. *Bone* 38:864-870, 2005.
67. Duda GN, Eckert-Hubner K, Sokiranski R, et al: Analysis of inter-fragmentary movement as a function of musculoskeletal loading conditions in sheep. *Journal of Biomechanics* 31:201-210, 1997.
68. Lienau J, Schmidt-Bleek K, Peters A, et al: Insight into the molecular pathophysiology of delayed bone healing in a sheep model. *Tissue engineering Part A* 16:191-199, 2010.
69. Claes L, Augat P, Schorlemmer S, et al: Temporary Distraction and Compression of a Diaphyseal Osteotomy Accelerates Bone Healing. *Journal of Orthopaedic Research* 26:772-777, 2008.
70. Schopohl C: Vergleichende Untersuchung der Frakturheilung mit minimal invasiver Fixateur intern Osteosynthese und gedeckter, unaufgebohrter Marknagelung. Eine tierexperimentelle Untersuchung an der Schafstibia. Dr. med.: Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2009.

71. Pongratz MC: Evaluation von zwei verschiedenen Osteotomiemethoden in einer experimentellen Studie an Schafen. Dr. med. vet.: Vetsuisse Fakultät Universität Zürich, 2008.
72. Waibel A: Osteotomy: Der Einfluss des Sägeblattes auf die Knochenheilung. Dr. med. vet.: Vetsuisse Fakultät Universität Zürich, 2005.
73. Stern AH: Untersuchungen zur Verbesserung der Frakturheilung bei der Plattenosteosynthese durch Beschichtung der Schrauben mit Hydroxylapatit. Dr. med. vet.: Tierärztliche Hochschule Hannover, 2001.
74. Streifeneder D: In vivo Studie über die osteostimulierende Wirkung von PTH 1-34 bei lokaler Abgabe aus einem Fibrinhydrogel. Vetsuisse Fakultät Universität Zürich, 2008.
75. Floerkemeier T, Thorey F, Hurschler C, et al: Stiffness of callus tissue during distraction osteogenesis. Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR 96:155-160, 2010.
76. Sharir A, Barak MM, Shahar R: Whole bone mechanics and mechanical testing. Veterinary journal 177:8-17, 2008.
77. Floerkemeier T, Hurschler C, Witte F, et al: Comparison of various types of stiffness as predictors of the load-bearing capacity of callus tissue. The Journal of bone and joint surgery British volume 87:1694-1699, 2005.
78. van Gaalen SM, Kruyt MC, Geuze RE, et al: Use of fluorochrome labels in in vivo bone tissue engineering research. Tissue engineering Part B, Reviews 16:209-217, 2010.
79. Teschner S: Histologische Untersuchung der Frakturheilung Ein Vergleich von unaufgebohrter Marknagelung und Fixateur intern Stabilisierung in einer tierexperimentellen Studie an der Schafstibia. Dr. med.: Medizinische Fakultät der Charité Universitätsmedizin Berlin, 2007.
80. Zorlu U, Tercan M, Ozyazgan I, et al: Comparative study of the effect of ultrasound and electrostimulation on bone healing in rats. American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists 77:427-432, 1998.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ap	-	anterior-posterior
b.i.d.	-	bis in die (lat.: zweimal am Tage)
DLS	-	dynamic locking screw
FCL	-	far cortical locking
I.E.	-	internationale Einheiten
IFB	-	interfragmentäre Beweglichkeit
i.m.	-	intramuskulär
ISTB	-	Institute for Surgical Technology and Biomechanics
i.v.	-	intravenös
kg	-	Kilogramm
KGW	-	Körpergewicht
kV	-	Kilovolt
LCP	-	limited contact plate
LS	-	locking screw
mAs	-	milli Ampere Sekunde
mg	-	milligramm
ML	-	medio-lateral
MMA	-	Methylmetacrylat
NaCl-Lsg.	-	Natrium-Chlorid-Lösung
PMMA	-	Polymethylmetacrylat
s.c.	-	subkutan
s.i.d.	-	semel in die (lat.: einmal am Tage)
TIFF	-	Tagged Image File Format
u.a.	-	unter anderem
v.a.	-	vor allem

## 8 Anhang

### 8.1 Legende

Tabelle/ Diagramm/ Abbildung	Überschrift	Inhalt
Tabelle 8.2.1.1	Gruppeneinteilung	Übersicht zur Einteilung der Versuchstiere bezüglich Gruppe, Schraubentyp, Versuchsnummer, Gewicht, operierte Seite, Versuchsstatus
Tabelle 8.2.2.1	Einfluss Torsionsrichtung auf die Steifigkeit [Nm/°]	<p>Werte der biomechanischen Torsionszyklen (intern (i) und extern (e)) aller Tiere mit Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung.</p> <p><i>Der Vergleich der Torsionsrichtungen zeigt, dass es einen signifikant größeren Unterschied bei den errechneten Steifigkeitswerten für die Werte in entgegengesetzter Richtung verglichen zu aufeinanderfolgenden Zyklen in gleicher Richtung gab</i></p>
Tabelle 8.2.2.2	Torsionssteifigkeit 0-10 Nm [Nm/°], Mittelwerte relativ [%intakt]	<p>Torsionssteifigkeitswerte der Gruppen als Mittelwert [%intakt] bezüglich intakter und operierter Tibia von 0-10 Nm, sowie Minimal- und Maximalwert der Gruppe.</p> <p><i>Nicht alle intakten Tibiae wiesen höhere Torsionssteifigkeitswerte auf als die operierten Tibiae. Bei der Auswertung nach Gruppen zeigten Tibiae mit implantierten LS-Schrauben die geringsten Werte. Die dynamischen Systeme wiesen insgesamt höhere Torsionssteifigkeitswerte auf als die LS Gruppe.</i></p>
Tabelle 8.2.2.3	Vergleich der Bruchmomente MW $\pm$ STABW in [%intakt]	<p>Übersicht der gruppenspezifischen Bruchmomente als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung.</p> <p><i>Die mit Abstand geringsten Werte wies Gruppe LS auf. Ein um 105.78% höherer Mittelwert konnte bei Gruppe DLS gefunden werden, der um weitere 5.66% von Gruppe FCL übertroffen wurde. Im t-Test unterschieden sich beide dynamischen Systeme signifikant von der LS-Gruppe.</i></p>
Tabelle 8.2.3.1	Histomorphometrie Gewebefraktionen relativ zum Gesamtknochen MW $\pm$ STABW in [%MW]	<p>Gruppenübersicht der histomorphometrischen Gewebefraktionen (alter Knochen, neuer Knochen und fibröses Gewebe) relativ zum Gesamtknochengewebe [%MW] als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</p> <p><i>Gruppenübergreifend wurde der größte prozentuale Anteil vom fibrösen Gewebe ausgemacht (&gt; 36%). Bei den Gruppen DLS und FCL folgte diesem prozentual das neue Knochengewebe (&gt; 32%), bei der Gruppe LS zunächst das alte Knochengewebe (29.78%). Dementsprechend wurden die prozentual geringsten Werte bei den Gruppen DLS und FCL von der alten Knochenmatrix (&lt; 29%), bei Gruppe LS von der neuen Knochenmatrix ausgemacht (28.23%). Den im Durchschnitt größten Anteil neuer Knochenmatrix wies mit 34.64% die Gruppe DLS auf.</i></p>
Tabelle 8.2.3.2	Histomorphometrie Kallusfraktionen relativ zum Gesamtknochen MW $\pm$ STABW in [%MW]	<p>Gruppenübersicht der histomorphometrischen Kallusfraktionen (Kallus endostal, Kallus cis-seitig, Kallus trans-seitig) relativ zum Gesamtknochengewebe [%MW] als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</p> <p><i>Gruppenübergreifend wurde der überwiegende Anteil der neuen Knochenmatrix transkortikal gefunden (&gt; 45%). Ciskortikal war die Zubildung neuen Knochengewebes am geringsten (&lt;26%), bei den Gruppen DLS (21.58%) und FCL (25.99%) aber deutlich stärker als bei der Gruppe LS (16.34%). Die Gruppe FCL wies einen hoch signifikant größeren ciskortikalen Anteil neuer Knochenmatrix auf als Gruppe LS.</i></p>

Tabelle 8.2.3.3a	Histomorphometrie Gewebefractionen interkortikal – cis MW $\pm$ STABW in [%MW]	<p>Gruppenübersicht der histomorphometrischen Gewebefractionen cis-seitig (neuer Knochen, fibröses Gewebe und Hintergrundgewebe) relativ zum interkortikalen Gewebe [%MW] als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</p> <p><i>Cisseitig ordneten sich die Gruppen FCL (60.40%) und DLS (59.97%) im Mittel deutlich vor der Gruppe LS ein (48.00%). Zwischen 33.86% (LS) und 38.98% (DLS) wurden für den prozentualen Anteil an fibrösem Gewebe gemessen. Interkortikale Bereiche ohne neue Knochenmatrix oder fibröses Gewebe (als Hintergrund bezeichnet) spiegelten im Mittel den geringsten Anteil wieder, wobei die Gruppe LS mit einer sehr großen Varianz (18.14% <math>\pm</math> 35.46) einen erheblichen Unterschied zu den dynamischen Systemen aufwies (DLS 1.05% <math>\pm</math> 0.69 und FCL 2.15% <math>\pm</math> 2.97).</i></p>
Tabelle 8.2.3.3b	Histomorphometrie Gewebefractionen interkortikal – trans MW $\pm$ STABW in [%MW]	<p>Gruppenübersicht der histomorphometrischen Gewebefractionen trans-seitig (neuer Knochen, fibröses Gewebe und Hintergrundgewebe) relativ zum interkortikalen Gewebe [%MW] als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</p> <p><i>Trans-seitig wurde nur von der Gruppe DLS der größte prozentuale Anteil (57.88%) durch neue Knochenmatrix ausgemacht. Bei den Gruppen LS (51.38%) und FCL (50.82%) entsprach der Hauptanteil fibrösem Gewebe. Interkortikale Bereiche ohne neue Knochenmatrix oder fibrösem Gewebe (=Hintergrund) bildeten auch trans-seitig gruppenübergreifend den geringsten Anteil. Mit 2.73% wies die Gruppe DLS deutlich geringere Werte auf als FCL (11.70%) und LS (14.22%).</i></p>
Tabelle 8.2.3.4	Histomorphometrie Fluoreszenz gesamt [%MW]	<p>Gruppenübersicht der histomorphometrischen Fluoreszenzfractionen (Calcein-Grün, Xylenol-Orange) relativ zum Gesamtknochengewebe [%MW]</p> <p><i>Es gab keine signifikanten Unterschiede. Jedoch wurde ersichtlich, dass prozentual die Xylenol-Orange fluoreszierenden Bereiche in allen Gruppen überwogen. Den deutlichsten Unterschied zwischen Calcein-Grün (8.08%) und Xylenol-Orange (13.30%) wies die Gruppe LS auf. Der Unterschied zwischen den fluoreszierenden Bereichen betrug 39.25% bei Gruppe LS, 16.45% bei Gruppe DLS und 15.56% bei Gruppe FCL.</i></p>
Tabelle 8.2.3.5a	Histomorphometrie Fluoreszenz cis [%MW]	<p>Gruppenübersicht der histomorphometrischen Fluoreszenzfractionen cis-seitig (Calcein-Grün, Xylenol-Orange) relativ zum interkortikalen Gewebe [%MW]</p> <p><i>Gruppenübergreifend wurde der Hauptanteil von den fluoreszierenden Xylenol-Orange Bereichen ausgemacht. Die Werte wiesen eine starke Varianz auf. Alle Gruppen wiesen cis-seitig höhere Werte für Calcein-Grün auf. Im Gruppenvergleich wies an der Cis-Kortex Gruppe DLS mit 21.82% deutlich mehr Calcein-Grün auf als Gruppe LS (15.24%). Die Gruppe FCL zeigte mit 4.76% den geringsten prozentualen Anteil an Calcein-Grün cis-seitig.</i></p>
Tabelle 8.2.3.5b	Histomorphometrie Fluoreszenz trans [%MW]	<p>Gruppenübersicht der histomorphometrischen Fluoreszenzfractionen trans-seitig (Calcein-Grün, Xylenol-Orange) relativ zum interkortikalen Gewebe [%MW]</p> <p><i>An der Trans-Kortex war in allen Gruppen ein nur sehr geringer Anteil an Calcein-Grün fluoreszierenden Bereichen detektierbar. Dabei lag im Mittel DLS mit 2.76% vor LS mit 0.60% und FCL mit 0.00%.</i></p>
Tabelle 8.2.4.1	Knochenschaft - MW $\pm$ STABW	<p>Gruppenübersicht der <math>\mu</math>-CT Knochenschaftvolumina (S.TV, S.BV [mm<sup>3</sup>], S.BV/S.TV [%], S.TMD [mg HA/cm<sup>3</sup>]) als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</p> <p><i>Die mit dem Totalvolumen (S.TV) normalisierten Volumina des Knochenschaftes (S.BV) unterschieden sich nicht signifikant. Dabei wurde für die Gruppe FCL mit einem Anteil von 64,29% der geringste Wert ermittelt und</i></p>



		<i>für die Gruppe LS mit einem Anteil von 68,12% der GröÖte. Dazwischen lag die Gruppe DLS mit 67,23%. Mit den vorliegenden Dichtewerten unterscheiden sich die Gruppen DLS und FCL tendenziell in den Dichtewerten des Knochenschaftes (<math>p=0.05195</math>).</i>
Tabelle 8.2.4.2a	TMD Knochenschaft-Segmente - MW $\pm$ STABW in [mg HA/cm <sup>3</sup> ]	<p>Gruppenübersicht der Gewebemineraldichte (tissue mineral density) der Knochenschaft-Segmente (s0 bis s8) als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</p> <p><i>In allen Segmenten konnte mit abnehmender Gewebedichte eine Gruppenreihenfolge von DLS, LS, FCL ermittelt werden. Demzufolge war in allen Segmenten die Gewebedichte des Knochenschaftes der Gruppe DLS am höchsten und die der Gruppe FCL am geringsten. Segment 4 entsprach dem Bereich des Frakturspaltes. Beim gruppenübergreifenden Vergleich der Gewebedichte des Schaftsegmentes 4 konnte eine signifikant höhere Dichte für Gruppe DLS im Vergleich zu Gruppe FCL ermittelt werden (<math>p=0.02597</math>).</i></p>
Tabelle 8.2.4.2b	AMD Knochenschaft-Segmente - MW $\pm$ STABW in [mg HA/cm <sup>3</sup> ]	<p>Gruppenübersicht der scheinbaren Gewebemineraldichte (apparent mineral density) der Knochenschaft-Segmente (s0 bis s8) als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</p> <p><i>In allen Segmenten konnte mit abnehmender Gewebedichte eine Gruppenreihenfolge von DLS, LS, FCL ermittelt werden. Demzufolge war in allen Segmenten die Gewebedichte des Knochenschaftes der Gruppe DLS am höchsten und die der Gruppe FCL am geringsten. Segment 4 entsprach dem Bereich des Frakturspaltes. Beim gruppenübergreifenden Vergleich der Gewebedichte des Schaftsegmentes 4 konnte eine signifikant höhere Dichte für Gruppe DLS im Vergleich zu Gruppe FCL ermittelt werden (<math>p=0.02597</math>).</i></p>
Tabelle 8.2.4.3a	Gesamt-Kallus - MW $\pm$ STABW	<p>Gruppenübersicht der <math>\mu</math>-CT Gesamt-Kallusvolumina (all.C.BV [mm<sup>3</sup>], all.C.BV/S.BV, all.C.BV/S.TV [%], all.C.TMD, all.C.AMD [mg HA/cm<sup>3</sup>]) als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</p> <p><i>Der mit dem Schaftvolumen normalisierte Gesamtkallus (all.C.BV/S.TV) wies für Gruppe FCL 83.37%, für Gruppe DLS 66.40% und für Gruppe LS 44.87% auf. Damit unterschied sich Gruppe FCL signifikant von Gruppe LS (<math>p=0.01299</math>) und Gruppe DLS zeigt tendenziell mehr Kallus als Gruppe LS (<math>p=0.07792</math>). Der Gruppenvergleich in Bezug auf die Gewebedichte wies hingegen keine signifikanten Unterschiede auf (DLS=688.82/ LS=685.62/ FCL=675.93 [mg HA/cm<sup>3</sup>]).</i></p>
Tabelle 8.2.4.3b	Gesamt-Kallus – cis/trans - MW $\pm$ STABW	<p>Gruppenübersicht der <math>\mu</math>-CT Gesamt-Kallusvolumina cis- und trans-seitig (C.BV [mm<sup>3</sup>], C.BV/S.BV, C.BV/S.TV [%]) als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</p> <p><i>Gruppe FCL auf beiden Seiten das größte Gesamt-Kallusvolumen und Gruppe LS das kleinste auf. Eine Signifikanz der Werte lag cis-seitig zwischen FCL/LS (<math>p=0.01299</math>) sowie zwischen DLS/LS (<math>p=0.02597</math>) vor.</i></p>
Tabelle 8.2.4.4a	Äußerer Kallus - Gesamt - MW $\pm$ STABW	<p>Gruppenübersicht der <math>\mu</math>-CT Kallusvolumina des äußeren Kallus (all.O.BV [mm<sup>3</sup>], all.O.BV/S.BV, all.O.BV/S.TV [%], all.O.TMD, all.O.AMD [mg HA/cm<sup>3</sup>]) als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</p> <p><i>Die normalisierten Volumina für den äußeren Kallus (all.O.BV/S.TV) wiesen für die FCL Gruppe 64.5%, für Gruppe DLS 49.4% und für Gruppe LS 29.4% auf. Damit unterschied sich Gruppe FCL signifikant (<math>p=0.01299</math>) und DLS tendenziell (<math>p=0.07792</math>) von Gruppe LS. Der Gruppenvergleich der Gewebedichte wies keine signifikanten Unterschiede auf (DLS=685.3/ LS=672.7/ FCL=667.4/ [mg HA/cm<sup>3</sup>]).</i></p>

Tabelle 8.2.4.4b	Äußerer Kallus – cis/trans - MW ± STABW	<p>Gruppenübersicht der µ-CT Kallusvolumina des äußeren Kallus cis- und trans-seitig (O.BV [mm³], O.BV/S.BV, O.BV/S.TV [%]) als Mittelwert ± Standardabweichung</p> <p><i>Die FCL Gruppe wies auf beiden Seiten das größte Gesamt-Kallusvolumen und die LS-Gruppe das Kleinste auf. Eine Signifikanz der Werte lag ciskortikal zwischen FCL/LS (p=0.01299) sowie zwischen DLS/LS (p=0.02597) vor. Bei Verwendung dynamischer Schrauben konnte ciskortikal ein signifikant größeres Volumen des äußeren Kallus beobachtet werden.</i></p>
Tabelle 8.2.4.5a	endostaler Kallus - Gesamt - MW ± STABW	<p>Gruppenübersicht der µ-CT Kallusvolumina des endostalen Kallus (all.M.BV [mm³], all.M.BV/S.BV, all.M.BV/S.TV [%], all.M.TMD, all.M.AMD [mg HA/cm³]) als Mittelwert ± Standardabweichung</p> <p><i>Die normalisierten Volumina für den Knochenmark Kallus (all.M.BV/M.TV) wiesen für Gruppe FCL 7.15%, für Gruppe DLS 5.88% und für Gruppe LS 4.35% auf. Der Gruppenvergleich der Gewebedichte wies keine signifikanten Unterschiede auf.</i></p>
Tabelle 8.2.4.5b	endostaler Kallus – cis/trans - MW ± STABW	<p>Gruppenübersicht der µ-CT Kallusvolumina des endostalen Kallus cis- und trans-seitig (M.BV [mm³], M.BV/S.BV, M.BV/S.TV [%]) als Mittelwert ± Standardabweichung</p> <p><i>Die Gruppe FCL wies jeweils das größte Kallusvolumen und Gruppe LS das Kleinste auf. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Deutlich wurde jedoch, dass an der Cis-Kortex Gruppe FCL (3.86%) und DLS (3.39%) im Mittel ähnlich hohe Werte aufwiesen, Gruppe LS hingegen wesentlich Niedrigere (2.43%). An der Trans-Kortex konnten folgende Werte ermittelt werden (FCL=3.29% / DLS=2.49% / LS=1.92%).</i></p>
Tabelle 8.2.4.6a	Kallus im Frakturspalt - Gesamt - MW ± STABW	<p>Gruppenübersicht der µ-CT Kallusvolumina im Frakturspalt (all.G.BV [mm³], all.G.BV/S.BV, all.G.BV/S.TV [%], all.G.TMD, all.G.AMD [mg HA/cm³]) als Mittelwert ± Standardabweichung</p> <p><i>Die normalisierten Volumina (all.G.BV/S.TV) wiesen für Gruppe DLS 3.93%, für Gruppe FCL 3.01% und für Gruppe LS 2.88% auf. Der Gruppenvergleich der Gewebedichte wies keine signifikanten Unterschiede auf (all.G.TMD: LS=618.7/ DLS=621.79/ FCL=608.8 [mg HA/cm³]).</i></p>
Tabelle 8.2.4.6b	Kallus im Frakturspalt – cis/trans - MW ± STABW	<p>Gruppenübersicht der µ-CT Kallusvolumina im Frakturspalt cis- und trans-seitig (cis.G.BV [mm³], cis.G.BV/S.BV, cis.G.BV/S.TV [%]) als Mittelwert ± Standardabweichung</p> <p><i>Die Gruppe DLS wies jeweils das größte Kallusvolumen auf. An dem Cis-Kortex konnte Gruppe DLS signifikant mehr Kallus im Frakturspalt aufweisen als Gruppe LS (p=0,04545) sowie tendenziell mehr als Gruppe FCL (p=0.05195).</i></p>
Tabelle 8.2.4.7a	Ring-Kallus im Frakturspalt - Gesamt - MW ± STABW	<p>Gruppenübersicht der µ-CT Ring-Kallusvolumina im Frakturspalt (all.R.BV [mm³], all.R.BV/S.BV, all.R.BV/S.TV [%], all.R.TMD, all.R.AMD [mg HA/cm³]) als Mittelwert ± Standardabweichung</p> <p><i>Die normalisierten Volumina (all.R.BV/S.TV) wiesen für Gruppe DLS 3.14%, für Gruppe FCL 2.26% und für Gruppe LS 2.27% auf. Die Unterschiede wiesen keine Signifikanz auf. Der Gruppenvergleich der Gewebedichte wies ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf (all.R.TMD: LS=662.3/ DLS=648.1/ FCL=642.0 [mg HA/cm³]).</i></p>

Tabelle 8.2.4.7b	Ring-Kallus im Frakturspalt – cis/trans - MW ± STABW	<p>Gruppenübersicht der <math>\mu</math>-CT Ring-Kallusvolumina im Frakturspalt cis- und trans-seitig (cis.R.BV [mm<sup>3</sup>], cis.R.BV/S.BV, cis.R.BV/S.TV [%]) als Mittelwert ± Standardabweichung</p> <p><i>Die Gruppe DLS wies jeweils das größte Kallusvolumen im Kortextring des Frakturspaltes auf. Die Unterschiede waren nicht signifikant.</i></p>
Tabelle 8.2.5.1	Kallusflächeninhalt - gruppenweise - MW ± STABW aller Projektionen	<p>Gruppenübersicht der röntgenologisch quantitativ erfassten Kallusflächeninhalte aller Projektionen (anterior, posterior, ap) von Woche 3 post op. bis Woche 9 post op. als Mittelwert ± Standardabweichung</p> <p><i>Die Gruppe FCL wies in den Winkelaufnahmen (265°/275°) und auch in der ap-Projektion sowohl die größte Kallusfläche als auch die größte Varianz der Werte auf. Im Verlauf von Woche 3 bis Woche 6 post op waren steigende Werte bis zum Maximum in Woche 6 post op erkennbar. Es folgte ein starker Rückgang der Kallusflächen bis zur Woche 9 post op. Der Verlauf der Kallusflächeninhalte bei Gruppe DLS wies im Unterschied zur Gruppe FCL insgesamt niedrigere Werte auf. Ab Woche 6 post op konnte man von einer Plateauphase sprechen. Für die Werte der Gruppe DLS lag eine deutlich geringere Variabilität als bei Gruppe FCL vor. Die Gruppe LS glich insgesamt der Gruppe DLS, jedoch mit einer Tendenz zu den geringsten Kallusflächeninhalten. Auch die Variabilität der Werte war ähnlich klein wie bei Gruppe DLS. Der Verlauf war analog dem der Gruppe FCL, wobei der Anstieg bis zum Maximum in Woche 8 post op 2 Wochen länger dauerte. Bis zur Schlachtung in Woche 9 post op war ein der Gruppe FCL entsprechender starker Rückgang der Kallusflächen zu verzeichnen.</i></p>
Tabelle 8.2.5.2	Kallusdichte (indexiert) - gruppenweise - MW ± STABW aller Projektionen	<p>Gruppenübersicht der röntgenologisch quantitativ erfassten und indexierten Kallusdichte aller Projektionen (anterior, posterior, ap) von Woche 3 post op. bis Woche 9 post op. als Mittelwert ± Standardabweichung</p> <p><i>Die quantitativ ermittelten Werte zur Dichte des Kallus wiesen weder im Zeitverlauf noch gruppenspezifisch interpretierbare Unterschiede auf. Die nach der Präparation der Knochen verwendete Röntgenanlage (55kV, 6s, Cabinet x-ray-faxitron series, model 43855 A, Hewlet Packard, Mc Minnville Division, Oregon, USA) wich von dem in vivo verwendeten System (Diagnostic xray unit, Model orange 8016 HF, AC 220 V, raymed medical x-ray, Dürdingen, Schweiz) ab, womit sich der gruppenübergreifende Anstieg der Dichtewerte in Woche 9 post op erklären lässt.</i></p>
Tabelle 8.2.6.1	Scoresystem - Kallusdichte	Übersicht zum angewandten Scoresystem (0-3) bei der semiquantitativen Auswertung der Radiographien bezüglich Kallusdichte-Score, Kallusdichte und Färbung.
Tabelle 8.2.6.2	Scoresystem - Kallusumfang	Übersicht zum angewandten Scoresystem (0-4) bei der semiquantitativen Auswertung der Radiographien bezüglich Kallusumfangs-Score und Kallusdichte.
Tabelle 8.2.7.1- Tabelle 8.2.7.8	Observer1 - Woche 0, Woche 3 bis 9	<p>Gruppenübersicht der semiquantitativen Auswertung der Radiographien von Observer 1 in Woche 0, Woche 3 bis Woche 9, bezüglich des Kallusumfangs und der Kallusdichte (WC, WT, OC, OT, FCP, DCP, FCE, DCE, FTP, DTP, FTE, DTE, Fcran, Dcran, Fcaud, Dcaud) als Minimalwert, Maximalwert und Mittelwert</p> <p><i>Die Ergebnisse unterschieden sich signifikant zwischen den Beobachtern. (Observer1 und Observer2) Die Frakturspaltweite cis- bzw. transkortikal wurde als ein sich signifikant unterscheidender Bereich analysiert (WC/WT). Andere Signifikanzen konnten nicht gefunden werden.</i></p>

Tabelle 8.2.8.1- Tabelle 8.2.8.8	Observer2 - Woche 0, Woche 3 bis 9	<p>Gruppenübersicht der semiquantitativen Auswertung der Radiographien von Observer 2 in Woche 0 bezüglich des Kallusumfangs und der Kallusdichte (WC, WT, OC, OT, FCP, DCP, FCE, DCE, FTP, DTP, FTE, DTE, Fcran, Dcran, Fcaud, Dcaud) als Minimalwert, Maximalwert und Mittelwert</p> <p><i>Die Ergebnisse des Scorings unterschieden sich signifikant zwischen den Beobachtern. (Observer1 und Observer2) Die Frakturspaltweite cis- bzw. transkortikal wurde als ein sich signifikant unterscheidender Bereich analysiert (WC/WT). Andere sich signifikant unterscheidende Bereiche konnten nicht gefunden werden.</i></p>
Diagramm 8.3.1.1	Einfluss Torsionsrichtung	<p>Darstellung des Einflusses der Torsionsrichtung auf die biomechanische Steifigkeit [Nm/°] der Proben beim Vergleich der Rotationszyklen e2/i2 und e2/e1</p> <p><i>Der Vergleich der Torsionsrichtungen zeigt, dass es einen signifikant größeren Unterschied bei den errechneten Steifigkeitswerten für die Werte in entgegengesetzter Richtung verglichen zu aufeinanderfolgenden Zyklen in gleicher Richtung gab.</i></p>
Diagramm 8.3.1.2	Steifigkeitswerte	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der biomechanisch gemessenen Steifigkeit [% zur intakten Gegenseite, 0-10Nm]</p> <p><i>Nicht alle intakten Tibiae wiesen höhere Torsionssteifigkeitswerte auf als die operierten Tibiae. Bei der Auswertung nach Gruppen zeigten Tibiae mit implantierten LS-Schrauben die geringsten Werte. Die dynamischen Systeme wiesen insgesamt höhere Torsionssteifigkeitswerte auf als die LS Gruppe.</i></p>
Diagramm 8.3.1.3	max. Bruchmoment	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der biomechanisch gemessenen max. Bruchmomente [% zur intakten Gegenseite]</p> <p><i>Die mit Abstand geringsten Werte wies Gruppe LS auf. Ein um 105.78% höherer Mittelwert konnte bei Gruppe DLS gefunden werden, der um weitere 5.66% von Gruppe FCL übertroffen wurde. Im t-Test unterschieden sich beide dynamischen Systeme signifikant von der LS-Gruppe.</i></p>
Diagramm 8.3.2.1	Histomorphometrie Gewebefraktionen relativ zum Gesamtknochen	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der histomorphometrisch erfassten Gewebefraktionen (alter Knochen, neuer Knochen, fibröses Gewebe) relativ zum Gesamtknochen [MW %]</p> <p><i>Gruppenübergreifend wurde der größte prozentuale Anteil vom fibrösen Gewebe ausgemacht (&gt; 36%). Bei den Gruppen DLS und FCL folgte diesem prozentual das neue Knochengewebe (&gt; 32%), bei der Gruppe LS zunächst das alte Knochengewebe (29.78%). Dementsprechend wurden die prozentual geringsten Werte bei den Gruppen DLS und FCL von der alten Knochenmatrix (&lt; 29%), bei Gruppe LS von der neuen Knochenmatrix ausgemacht (28.23%). Den im Durchschnitt größten Anteil neuer Knochenmatrix wies mit 34.64% die Gruppe DLS auf.</i></p>
Diagramm 8.3.2.2	Histomorphometrie Kallusfraktionen relativ zum Gesamtknochen	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der histomorphometrisch erfassten Kallusfraktionen (Kallus endostal, Kallus cis, Kallus trans) relativ zum Gesamtknochen [MW %]</p> <p><i>Gruppenübergreifend wurde der überwiegende Anteil der neuen Knochenmatrix transkortikal gefunden (&gt; 45%). Ciskortikal war die Zubildung neuen Knochengewebes am geringsten (&lt;26%), bei den Gruppen DLS (21.58%) und FCL (25.99%) aber deutlich stärker als bei der Gruppe LS (16.34%). Die Gruppe FCL wies einen hoch signifikant größeren ciskortikalen Anteil neuer Knochenmatrix auf als Gruppe LS.</i></p>

Diagramm 8.3.2.3a	Histomorphometrie Gewebefraktionen interkortikal – cis	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der histomorphometrisch erfassten Gewebefraktionen interkortikal cis-seitig (neuer Knochen, fibröses Gewebe, Hintergrundgewebe) als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung [MW <math>\pm</math> STABW]</p> <p><i>Cisseitig ordneten sich die Gruppen FCL (60.40%) und DLS (59.97%) im Mittel deutlich vor der Gruppe LS ein (48.00%). Zwischen 33.86% (LS) und 38.98% (DLS) wurden für den prozentualen Anteil an fibrösem Gewebe gemessen. Interkortikale Bereiche ohne neue Knochenmatrix oder fibröses Gewebe (als Hintergrund bezeichnet) spiegelten im Mittel den geringsten Anteil wieder, wobei die Gruppe LS mit einer sehr großen Varianz (<math>18.14\% \pm 35.46</math>) einen erheblichen Unterschied zu den dynamischen Systemen aufwies (DLS <math>1.05\% \pm 0.69</math> und FCL <math>2.15\% \pm 2.97</math>).</i></p>
Diagramm 8.3.2.3b	Histomorphometrie Gewebefraktionen interkortikal – trans	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der histomorphometrisch erfassten Gewebefraktionen interkortikal trans-seitig (neuer Knochen, fibröses Gewebe, Hintergrundgewebe) als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung [MW <math>\pm</math> STABW]</p> <p><i>Trans-seitig wurde nur von der Gruppe DLS der größte prozentuale Anteil (57.88%) durch neue Knochenmatrix ausgemacht. Bei den Gruppen LS (51.38%) und FCL (50.82%) entsprach der Hauptanteil fibrösem Gewebe. Interkortikale Bereiche ohne neue Knochenmatrix oder fibrösem Gewebe (=Hintergrund) bildeten auch trans-seitig gruppenübergreifend den geringsten Anteil. Mit 2.73% wies die Gruppe DLS deutlich geringere Werte auf als FCL (11.70%) und LS (14.22%).</i></p>
Diagramm 8.3.2.3c	Histomorphometrie Gewebefraktionen interkortikal – cis/trans	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der histomorphometrisch erfassten Gewebefraktionen interkortikal cis- und trans-seitig (neuer Knochen, fibröses Gewebe, Hintergrundgewebe) in Prozent [%]</p> <p><i>Nur die Gruppe DLS konnte interkortikal cis- als auch transseitig fast identische prozentuale Werte vorweisen, die eine Folge der nahezu parallelen interfragmentären Beweglichkeit sein könnten.</i></p>
Diagramm 8.3.3.1	Histomorphometrie Fluoreszenz gesamt [% MW]	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der gesamten histomorphometrisch erfassten Fluoreszenzwerte (Calcein grün, Xylenol Orange) als prozentualer Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung [% MW <math>\pm</math> STABW]</p> <p><i>Es gab keine signifikanten Unterschiede. Jedoch wurde ersichtlich, dass prozentual die Xylenol-Orange fluoreszierenden Bereiche in allen Gruppen überwogen. Den deutlichsten Unterschied zwischen Calcein-Grün (8.08%) und Xylenol-Orange (13.30%) wies die Gruppe LS auf. Der Unterschied zwischen den fluoreszierenden Bereichen betrug 39.25% bei Gruppe LS, 16.45% bei Gruppe DLS und 15.56% bei Gruppe FCL.</i></p>
Diagramm 8.3.3.2a	Histomorphometrie Fluoreszenz interkortikal - cis [% MW]	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der cis-seitigen histomorphometrisch erfassten Fluoreszenzwerte interkortikal (Calcein grün, Xylenol Orange) als prozentualer Mittelwert [% MW]</p> <p><i>Gruppenübergreifend wurde der Hauptanteil von den fluoreszierenden Xylenol-Orange Bereichen ausgemacht. Die Werte wiesen eine starke Varianz auf. Alle Gruppen wiesen cis-seitig höhere Werte für Calcein-Grün auf. Im Gruppenvergleich wies an der Cis-Kortex Gruppe DLS mit 21.82% deutlich mehr Calcein-Grün auf als Gruppe LS (15.24%). Die Gruppe FCL zeigte mit 4.76% den geringsten prozentualen Anteil an Calcein-Grün cis-seitig.</i></p>
Diagramm 8.3.3.2b	Histomorphometrie Fluoreszenz interkortikal - trans [% MW]	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der trans-seitigen histomorphometrisch erfassten Fluoreszenzwerte interkortikal (Calcein grün, Xylenol Orange) als prozentualer Mittelwert [% MW]</p>

		<i>An der Trans-Kortex war in allen Gruppen ein nur sehr geringer Anteil an Calcein-Grün fluoreszierenden Bereichen detektierbar. Dabei lag im Mittel DLS mit 2.76% vor LS mit 0.60% und FCL mit 0.00%.</i>
Diagramm 8.3.4.1	Schaftsegment Gewebedichte (S.TMD) in mg HA/ccm	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der mit <math>\mu</math>-CT erfassten Schaftsegment Gewebedichte (S.TMD) in mg HA/ccm</p> <p><i>In allen Segmenten konnte mit abnehmender Gewebedichte eine Gruppenreihenfolge von DLS, LS, FCL ermittelt werden. Demzufolge war in allen Segmenten die Gewebedichte des Knochenschaftes der Gruppe DLS am höchsten und die der Gruppe FCL am geringsten. Segment 4 entsprach dem Bereich des Frakturspaltes. Beim gruppenübergreifenden Vergleich der Gewebedichte des Schaftsegmentes 4 konnte eine signifikant höhere Dichte für Gruppe DLS im Vergleich zu Gruppe FCL ermittelt werden (<math>p=0.02597</math>).</i></p>
Diagramm 8.3.5.1a	Kallusflächeninhalt - anterior-posterior Projektion [cm <sup>2</sup> ]	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der bei der quantitativen Radiologie erfassten Kallusfläche in der ap-Projektion von Woche 3 post op. bis Woche 9 post op. [cm<sup>2</sup>]</p> <p><i>Die Gruppe FCL wies in den Winkelaufnahmen (265°/275°) und auch in der ap-Projektion sowohl die größte Kallusfläche als auch die größte Varianz der Werte auf. Im Verlauf von Woche 3 bis Woche 6 post op waren steigende Werte bis zum Maximum in Woche 6 post op erkennbar. Es folgte ein starker Rückgang der Kallusflächen bis zur Woche 9 post op. Der Verlauf der Kallusflächeninhalte bei Gruppe DLS wies im Unterschied zur Gruppe FCL insgesamt niedrigere Werte auf. Ab Woche 6 post op konnte man von einer Plateauphase sprechen. Für die Werte der Gruppe DLS lag eine deutlich geringere Variabilität als bei Gruppe FCL vor. Die Gruppe LS glich insgesamt der Gruppe DLS, jedoch mit einer Tendenz zu den geringsten Kallusflächeninhalten. Auch die Variabilität der Werte war ähnlich klein wie bei Gruppe DLS. Der Verlauf war analog dem der Gruppe FCL, wobei der Anstieg bis zum Maximum in Woche 8 post op 2 Wochen länger dauerte. Bis zur Schlachtung in Woche 9 post op war ein der Gruppe FCL entsprechender starker Rückgang der Kallusflächen zu verzeichnen.</i></p>
Diagramm 8.3.5.1b	Kallusflächeninhalt – 265° Projektion [cm <sup>2</sup> ]	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der bei der quantitativen Radiologie erfassten Kallusfläche in der 265°-Projektion von Woche 3 post op. bis Woche 9 post op. [cm<sup>2</sup>]</p> <p><i>Die Gruppe FCL wies in den Winkelaufnahmen (265°/275°) und auch in der ap-Projektion sowohl die größte Kallusfläche als auch die größte Varianz der Werte auf. Im Verlauf von Woche 3 bis Woche 6 post op waren steigende Werte bis zum Maximum in Woche 6 post op erkennbar. Es folgte ein starker Rückgang der Kallusflächen bis zur Woche 9 post op. Der Verlauf der Kallusflächeninhalte bei Gruppe DLS wies im Unterschied zur Gruppe FCL insgesamt niedrigere Werte auf. Ab Woche 6 post op konnte man von einer Plateauphase sprechen. Für die Werte der Gruppe DLS lag eine deutlich geringere Variabilität als bei Gruppe FCL vor. Die Gruppe LS glich insgesamt der Gruppe DLS, jedoch mit einer Tendenz zu den geringsten Kallusflächeninhalten. Auch die Variabilität der Werte war ähnlich klein wie bei Gruppe DLS. Der Verlauf war analog dem der Gruppe FCL, wobei der Anstieg bis zum Maximum in Woche 8 post op 2 Wochen länger dauerte. Bis zur Schlachtung in Woche 9 post op war ein der Gruppe FCL entsprechender starker Rückgang der Kallusflächen zu verzeichnen.</i></p>

Diagramm 8.3.5.1c	Kallusflächeninhalt – 275° Projektion [cm <sup>2</sup> ]	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der bei der quantitativen Radiologie erfassten Kallusfläche in der 275°-Projektion von Woche 3 post op. bis Woche 9 post op. [cm<sup>2</sup>]</p> <p><i>Die Gruppe FCL wies in den Winkelaufnahmen (265°/275°) und auch in der ap-Projektion sowohl die größte Kallusfläche als auch die größte Varianz der Werte auf. Im Verlauf von Woche 3 bis Woche 6 post op waren steigende Werte bis zum Maximum in Woche 6 post op erkennbar. Es folgte ein starker Rückgang der Kallusflächen bis zur Woche 9 post op. Der Verlauf der Kallusflächeninhalte bei Gruppe DLS wies im Unterschied zur Gruppe FCL insgesamt niedrigere Werte auf. Ab Woche 6 post op konnte man von einer Plateauphase sprechen. Für die Werte der Gruppe DLS lag eine deutlich geringere Variabilität als bei Gruppe FCL vor. Die Gruppe LS glich insgesamt der Gruppe DLS, jedoch mit einer Tendenz zu den geringsten Kallusflächeninhalten. Auch die Variabilität der Werte war ähnlich klein wie bei Gruppe DLS. Der Verlauf war analog dem der Gruppe FCL, wobei der Anstieg bis zum Maximum in Woche 8 post op 2 Wochen länger dauerte. Bis zur Schlachtung in Woche 9 post op war ein der Gruppe FCL entsprechender starker Rückgang der Kallusflächen zu verzeichnen.</i></p>
Diagramm 8.3.5.2	Kallusdicke (indexiert)	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der bei der quantitativen Radiologie erfassten indexierten Kallusdicke in allen Projektionen (anterior, posterior, ap) von Woche 3 post op. bis Woche 9 post op.</p> <p><i>Die quantitativ ermittelten Werte zur Dicke des Kallus wiesen weder im Zeitverlauf noch gruppenspezifisch interpretierbare Unterschiede auf. Die nach der Präparation der Knochen verwendete Röntgenanlage (55kV, 6s, Cabinet x-ray-faxitron series, model 43855 A, Hewlet Packard, Mc Minnville Division, Oregon, USA) wich von dem in vivo verwendeten System (Diagnostic xray unit, Model orange 8016 HF, AC 220 V, raymed medical x-ray, Düringen, Schweiz) ab, womit sich der gruppenübergreifende Anstieg der Dichtewerte in Woche 9 post op erklären lässt.</i></p>
Diagramm 8.3.6.1	Observer 1 Frakturspaltweite ciscortikal (WC)	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der bei der quantitativen Radiologie erfassten Frakturspaltweite ciscortikal (WC) von Observer 1 während Woche 3 post op. bis Woche 9 post op.</p> <p><i>Observer 1 beurteilte die Frakturspaltweite ciscortikal (WC) für Gruppe FCL stets am geringsten, gefolgt von Gruppe DLS. Gruppe LS wies fast durchgehend die grösste Frakturspaltweite auf.</i></p>
Diagramm 8.3.6.2	Observer 2 Frakturspaltweite ciscortikal (WC)	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der bei der quantitativen Radiologie erfassten Frakturspaltweite ciscortikal (WC) von Observer 2 während Woche 3 post op. bis Woche 9 post op.</p> <p><i>Observer 2 beurteilte mit einer starken Varianz die Frakturspaltweite aller Gruppen ciscortikal (WC). Tendenziell wies auch hier Gruppe FCL die geringsten Werte und Gruppe LS die höchsten Werte auf.</i></p>
Diagramm 8.3.6.3	Observer 1 Frakturspaltweite transkortikal (WT)	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der bei der quantitativen Radiologie erfassten Frakturspaltweite transkortikal (WC) von Observer 1 während Woche 3 post op. bis Woche 9 post op.</p> <p><i>Observer 1 beurteilte die Frakturspaltweite transkortikal (WT) für Gruppe FCL stets am geringsten, gefolgt von Gruppe DLS. Gruppe LS wies fast durchgehend die grösste Frakturspaltweite auf.</i></p>

Diagramm 8.3.6.4	Observer 2 Frakturspaltweite transkortikal (WT)	<p>Gruppenübergreifende Darstellung der bei der quantitativen Radiologie erfassten Frakturspaltweite transkortikal (WC) von Observer 2 während Woche 3 post op. bis Woche 9 post op.</p> <p><i>Observer 2 beurteilte mit einer starken Varianz die Frakturspaltweite aller Gruppen transkortikal (WT). Tendenziell wies auch hier Gruppe FCL die geringsten Werte und Gruppe LS die höchsten Werte auf.</i></p>
Abbildung 1	Übersicht Versuchsaufbau & Schraubendesign	Modellhafte Darstellung von Knochen, Platte und Schraubenkonstruktion mit Einzeldarstellung des jeweiligen gruppenspezifischen Schraubenmodells (DLS, FCL, LS)
Abbildung 2.a/b	Aufbau der verwendeten Schrauben	Modellhafte Darstellung des Schraubenaufbaues der DLS (2.a) und FCL (2.b) Schraube
Abbildung 3	Operationsablauf	<p>Neunteilige fotografische Bilderserie zur schematischen Darstellung des Operationsablaufes</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Plattenbieger</li> <li>2) temporär fixierte Schnittlehre</li> <li>3) Osteotomie mit Hilfe der Schnittlehre</li> <li>4) osteotomierte Tibia</li> <li>5) Positionierung der Platte</li> <li>6) Fixierung der Platte unter Einsatz eines Abstandhalters</li> <li>7) fixierte Platte und Abstandhalter von dorsal</li> <li>8) fixierte Platte von lateral</li> <li>9) fixierte Platte von dorso-lateral</li> </ol>
Abbildung 4	Versuchsaufbau biomechanische Testung Bern	<p>Zweiteilige fotografische Darstellung der biomechanischen Versuchsausrüstung in Bern.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Einspannvorrichtung für Knochenproben</li> <li>2) biomechanische Testmaschine MTS 858 Mini Bionix</li> </ol>
Abbildung 5	Histologische Bilder - Färbung mit Toluidinblau	<p>Gruppenübergreifende Einzeldarstellung der histologischen Bilder</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) unter Färbung mit Toluidinblau</li> <li>b) Fluoreszenzschnitte &amp; Mikroradiographien</li> <li>c) Histomorphometrie gesamt</li> <li>d) Histomorphometrie sektoral</li> <li>e) Histomorphometrie Calcein Grün</li> <li>f) Histomorphometrie Xylenol Orange</li> </ol>
Abbildung 6	μCT - Volumes of interest (VOI)	<p>Schematische dreidimensionale Darstellung der mit μ-CT erfassten Volumina</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Knochenschaft</li> <li>b) innerer Kallus</li> <li>c) äußerer Kallus</li> <li>d) Spalt-Kallus</li> <li>e) Spalt-Ring-Kallus</li> <li>f) Gesamtkallus</li> </ol>
Abbildung 7	Beispiel Schema quantitative Röntgenbildanalyse	<p>Bildschirmfoto einer Bearbeitungsoberfläche bei der quantitativen Auswertung der Röntgenbilder mit dem Programm Osirix</p> <p><i>Rot) markierte Kallusflächen und deren Kopie zur Indexierung der Dichtewerte</i></p> <p><i>Kästen) Werte der Einzelflächen</i></p>
Abbildung 8	Beispiel Schema semiquantitative Röntgenbildanalyse	Schematische Darstellung der semiquantitativen Röntgenbildanalyse mit Legende aller erfassten Teilbereiche (Fcran, Dcran, Fcaud, Dcaud, WC, WT, OC, OT, FCP, DCP, FCE, DCE, FTP, DTP, FTE, DTE)



## 8.2 Tabellen

### 8.2.1 Aufbau der Studie

Tabelle 8.2.1.1: Gruppeneinteilung

Gruppe	Schraube	Versuchs-Nr.	Gewicht	Seite	Status
A	LS	06.01	76 kg	rechts	o.b.B
	LS	06.02	68 kg	links	o.b.B
	LS	06.03	85 kg	rechts	o.b.B
	LS	06.04	81 kg	rechts	o.b.B
	LS	06.05	70 kg	links	o.b.B
	LS	06.06	72 kg	links	Ausschluss
	LS	06.20	71 kg	links	Reserve
B	DLS	06.08	71 kg	links	o.b.B
	DLS	06.09	72 kg	rechts	o.b.B
	DLS	06.10	78 kg	links	o.b.B
	DLS	06.11	74 kg	rechts	o.b.B
	DLS	06.12	70 kg	links	o.b.B
	DLS	06.13	78 kg	rechts	o.b.B
C	FCL	06.07	77 kg	rechts	Ausschluss
	FCL	06.14	75 kg	links	o.b.B
	FCL	06.15	70 kg	rechts	o.b.B
	FCL	06.16	75 kg	links	o.b.B
	FCL	06.17	71 kg	rechts	Ausschluss
	FCL	06.18	70 kg	links	o.b.B
	FCL	06.19	73 kg	rechts	Reserve

## 8.2.2 Biomechanische Testung

Tabelle 8.2.2.1: Einfluss Torsionsrichtung auf die Steifigkeit [Nm/°]

Tiernummer	intern-1	extern-1	intern-2	extern-2	e2/i2	e2/e1
06.01	6.39	5.68	5.98	5.73	0.96	1.01
06.03	7.27	6.83	6.92	6.80	0.98	1.00
06.04	5.76	4.77	4.97	4.80	0.97	1.01
06.05	4.43	3.95	3.94	4.08	1.04	1.03
06.08	4.07	4.14	3.74	4.28	1.15	1.03
06.09	4.74	4.51	4.41	4.59	1.04	1.02
06.11	4.99	3.65	4.26	3.69	0.87	1.01
06.12	4.84	4.13	4.21	4.22	1.00	1.02
06.13	5.38	4.21	4.89	4.27	0.87	1.01
06.14	6.44	6.37	5.97	6.59	1.10	1.03
06.15	6.06	5.07	5.78	5.17	0.89	1.02
06.16	4.73	4.68	4.28	4.80	1.12	1.03
06.19	6.88	6.43	6.60	6.53	0.99	1.01
06.20	4.79	4.03	4.38	4.11	0.94	1.02
Mittelwert					0.99	1.02
Stabw					0.09	0.01

Tabelle 8.2.2.2: Torsionssteifigkeit 0-10 Nm [Nm/°], Mittelwerte relativ [%intakt]

Gruppe	Seite	Mittelwert ± Stabw [Nm/°]	Min	Max	Mittelwert relativ [%intakt]
LS	intakt	4.59 ± 1.11	4.22	7.13	58.89
	operiert	3.16 ± 1.20	1.22	4.37	
DLS	intakt	4.89 ± 0.75	4.04	6.26	84.88
	operiert	4.13 ± 0.79	3.29	5.19	
FCL	intakt	5.77 ± 0.89	4.42	6.84	91.21
	operiert	5.10 ± 1.38	2.94	6.26	

Tabelle 8.2.2.3: Vergleich der Bruchmomente MW ± STABW in [%intakt]

Gruppe	Max Moment	E <sub>rot</sub> Bruch
LS	26.80 ± 14.96	15.46 ± 11.12
DLS	55.15 ± 20.65*	44.82 ± 24.12
FCL	58.27 ± 23.86*	49.95 ± 25.51

\* signifikant DLS/LS (p=0.021) & FCL/LS (p=0.025)

### 8.2.3 Histologische Auswertung

Tabelle 8.2.3.1: Histomorphometrie Gewebefraktionen relativ zum Gesamtknochen

MW  $\pm$  STABW in [% MW]

Gruppe	alter Knochen	neuer Knochen	fibröses Gewebe
DLS	28.82 $\pm$ 4.21	34.64 $\pm$ 6.26	36.55 $\pm$ 6.59
FCL	24.81 $\pm$ 2.65	32.74 $\pm$ 3.73	42.45 $\pm$ 3.31
LS	29.78 $\pm$ 3.94*	28.23 $\pm$ 8.32	41.99 $\pm$ 9.40

\* signifikant LS/FCL (p=0.041)

Tabelle 8.2.3.2: Histomorphometrie Kallusfraktionen relativ zum Gesamtknochen

MW  $\pm$  STABW in [% MW]

Gruppe	Kallus endostal	Kallus cis	Kallus trans
DLS	31.30 $\pm$ 4.69	21.58 $\pm$ 3.64	47.12 $\pm$ 3.72
FCL	28.54 $\pm$ 13.52	25.99 $\pm$ 3.59**	45.47 $\pm$ 14.57
LS	27.04 $\pm$ 11.45	16.34 $\pm$ 5.67	56.63 $\pm$ 16.49

\*\* signifikant FCL/LS (p=0.009)

Tabelle 8.2.3.3a: Histomorphometrie Gewebefraktionen interkortikal – cis

MW  $\pm$  STABW in [% MW]

Gruppe	neuer Knochen	fibröses Gewebe	Hintergrund
LS <sup>+</sup>	48.00 $\pm$ 24.95	33.86 $\pm$ 15.59	18.14 $\pm$ 35.46
DLS <sup>+</sup>	59.97 $\pm$ 11.76	38.98 $\pm$ 11.57	1.05 $\pm$ 0.69
FCL	60.40 $\pm$ 8.55	37.45 $\pm$ 8.46	2.15 $\pm$ 2.97

<sup>+</sup> DLS/LS Varianzheterogenität (p=0.035)

Tabelle 8.2.3.3b: Histomorphometrie Gewebefraktionen interkortikal – **trans**MW  $\pm$  STABW in [% MW]

Gruppe	neuer Knochen	fibröses Gewebe	Hintergrund
LS <sup>+</sup>	34.40 $\pm$ 21.35	51.38 $\pm$ 16.33	14.22 $\pm$ 17.47
DLS <sup>+</sup>	57.88 $\pm$ 22.54	39.39 $\pm$ 22.30	2.73 $\pm$ 2.20
FCL <sup>+</sup>	37.48 $\pm$ 22.33	50.82 $\pm$ 13.81	11.70 $\pm$ 11.81

<sup>+</sup> DLS/LS Varianzheterogenität (p=0.042) & FCL/DLS (p=0.000)

Tabelle 8.2.3.4: Histomorphometrie Fluoreszenz gesamt [% MW]

Gruppe	Calcein grün	Xylenol Orange
LS	7.93 $\pm$ 2.76	13.30 $\pm$ 6.75
DLS	7.72 $\pm$ 3.58	9.24 $\pm$ 3.58
FCL	7.38 $\pm$ 3.74	8.74 $\pm$ 3.74

Tabelle 8.2.3.5a: Histomorphometrie Fluoreszenz interkortikal - **cis** [% MW]

Gruppe	Calcein grün cis	Xylenol Orange cis
LS	15.24 $\pm$ 16.21 <sup>+</sup>	50.32 $\pm$ 26.76
DLS	21.82 $\pm$ 16.47	43.81 $\pm$ 24.82
FCL	4.76 $\pm$ 7.98 <sup>+</sup>	62.78 $\pm$ 6.11

<sup>+</sup> Varianzheterogenität LS/FCL (p=0.036)Tabelle 8.2.3.5b: Histomorphometrie Fluoreszenz interkortikal - **trans** [% MW]

Gruppe	Calcein grün trans	Xylenol Orange trans
LS	0.60 $\pm$ 1.11 <sup>+</sup>	27.68 $\pm$ 38.04
DLS	2.76 $\pm$ 4.28 <sup>+</sup>	55.81 $\pm$ 33.23 <sup>++</sup>
FCL	0.00 $\pm$ 0.00 <sup>+</sup>	32.44 $\pm$ 33.20 <sup>++</sup>

<sup>+</sup> Varianzheterogenität DLS/FCL (p=0.000) & DLS/LS (p=0.001)<sup>++</sup> Varianzheterogenität DLS/FCL (p=0.008)

### 8.2.4 $\mu$ -CT Ergebnisse

Tabelle 8.2.4.1: Knochenschaft - MW  $\pm$  STABW

Gruppe	S.TV [mm <sup>3</sup> ]	S.BV [mm <sup>3</sup> ]	S.BV/S.TV [%]	S.TMD [mg HA/cm <sup>3</sup> ]
DLS	13825.64 $\pm$ 1221.04	9273.18 $\pm$ 605.18	67.23 $\pm$ 2.89	1058.14 $\pm$ 12.86
FCL	14896.75 $\pm$ 1718.40	9586.50 $\pm$ 1222.78	64.29 $\pm$ 1.96	1013.63 $\pm$ 18.96
LS	13971.95 $\pm$ 1236.73	9508.52 $\pm$ 805.14	68.12 $\pm$ 3.16	1038.67 $\pm$ 16.78

Tabelle 8.2.4.2a: TMD Knochenschaft-Segmente - MW  $\pm$  STABW in [mg HA/cm<sup>3</sup>]

	s0	s1	s2	s3	s4	s5	s6	s7	s8
D	1091.57	1080.94	1055.68	1025.53	1011.81	1025.03	1048.59	1062.66	1066.00
L	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	* $\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
S	13.62	17.15	18.21	15.42	16.54	19.45	21.73	23.57	20.39
F	1037.41	1025.91	1009.77	986.56	976.05	984.68	1006.19	1018.94	1022.93
C	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
L	36.41	33.52	27.80	20.32	4.41	14.24	18.40	15.74	13.60
L	1065.13	1054.89	1035.80	1013.90	1001.70	1006.16	1026.98	1042.38	1050.03
S	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
	27.53	27.69	20.83	21.85	17.62	25.76	26.24	23.90	20.89

\* signifikant DLS/FCL (p=0.02597)

Tabelle 8.2.4.2b: AMD Knochenschaft-Segmente - MW  $\pm$  STABW in [mg HA/cm<sup>3</sup>]

	AMD	s0	s1	s2	s3	s4	s5	s6	s7	s8
D	498.80	466.64	589.39	621.99	636.11	619.32	649.41	643.83	612.45	483.93
L	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
S	44.91	46.07	61.34	54.31	29.41	22.52	28.81	35.93	54.52	41.60
F	499.14	501.09	631.32	641.53	616.35	580.73	603.92	628.56	616.26	504.80
C	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
L	40.47	69.11	72.33	41.98	34.40	39.31	46.69	75.24	93.99	74.88
L	435.81	480.68	581.83	574.85	547.72	510.07	547.66	575.69	557.28	457.31
S	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
	28.02	46.35	51.40	32.75	40.15	63.82	41.52	20.95	14.10	22.23

Tabelle 8.2.4.3a: Gesamt-Kallus - MW  $\pm$  STABW

	all.C.BV [mm <sup>3</sup> ]	all.C.BV/S.BV [%]	all.C.BV/S.TV [%]	all.C.TMD [mg HA/cm <sup>3</sup> ]	all.C.AMD [mg HA/cm <sup>3</sup> ]
D	9143.10	98.98	66.40	688.82	140.80
L	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
S	2210.62	25.32	16.29	30.61	23.27
F	12515.02	129.30	83.37*	675.93	154.91
C	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
L	3350.85	27.48	19.20	27.64	34.20
L	6281.94	66.28	44.87	685.62	116.41
S	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
	1248.22	12.97	7.38	23.48	13.95

\* signifikant FCL/LS (p=0.01299)

Tabelle 8.2.4.3b: Gesamt-Kallus - cis/trans - MW  $\pm$  STABW

	Cis C.BV [mm <sup>3</sup> ]	Cis C.BV/S.BV [%]	Cis C.BV/S.TV [%]	Tra C.BV [mm <sup>3</sup> ]	Tra C.BV/S.BV [%]	Tra C.BV/S.TV [%]
D	5004.82	54.07	36.21*	4138.29	44.91	30.19
L	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
S	1397.59	15.66	10.08	882.57	10.56	6.93
F	7254.24	75.21	48.42*	5260.78	54.09	34.95
C	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
L	1780.89	14.61	9.86	1674.16	14.29	10.10
L	2668.81	28.28	18.98	3613.13	38.00	25.89
S	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
	1220.21	13.35	8.61	626.73	5.84	4.16

\* signifikant FCL/LS (p=0.01299) &amp; DLS/LS (0.02597)

Tabelle 8.2.4.4a: Äußerer Kallus - Gesamt - MW  $\pm$  STABW

	all.O.BV [mm <sup>3</sup> ]	all.O.BV/S.BV [%]	all.O.BV/S.TV [%]	all.O.TMD [mg HA/cm <sup>3</sup> ]	all.O.AMD [mg HA/cm <sup>3</sup> ]
D	6800.72	73.64	49.41	685.32	119.15
L	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
S	2031.18	22.81	14.91	36.15	26.49
F	9705.06	99.96	64.50*	667.35	135.57
C	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
L	3049.81	26.38	18.13	29.49	36.58
L	4115.49	43.39	29.40	672.72	86.89
S	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
	1022.83	10.32	6.46	24.16	10.19

\* signifikant FCL/LS (p=0.01299)

Tabelle 8.2.4.4b: Äußerer Kallus - cis/trans - MW  $\pm$  STABW

	Cis O.BV [mm <sup>3</sup> ]	Cis O.BV/S.BV [%]	Cis O.BV/S.TV [%]	Tra O.BV [mm <sup>3</sup> ]	Tra O.BV/S.BV [%]	Tra O.BV/S.TV [%]
D	3699.23	39.92	26.72*	3101.49	33.72	22.69
L	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
S	1328.32	14.67	9.63	803.11	9.42	6.29
F	5737.71	59.41	38.25*	3967.35	40.55	26.25
C	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
L	1614.50	13.84	9.20	1572.05	14.27	9.88
L	1504.90	15.96	10.67	2610.59	27.43	18.73
S	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
	1009.89	10.98	7.27	669.94	6.52	4.86

\* signifikant FCL/LS (p=0.01299) &amp; DLS/LS (p=0.02597)

Tabelle 8.2.4.5a: endostaler Kallus - Gesamt - MW  $\pm$  STABW

	all.M.BV [mm <sup>3</sup> ]	all.M.BV/S.BV [%]	all.M.BV/S.TV [%]	all.M.TMD [mg HA/cm <sup>3</sup> ]	all.M.AMD [mg HA/cm <sup>3</sup> ]
D	813.24	8.80	5.88	657.52	209.64
L	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
S	259.17	2.98	1.84	18.10	28.89
F	1055.36	11.11	7.15	626.01	217.04
C	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
L	326.08	3.59	2.32	26.42	47.46
L	610.66	6.51	4.35	665.95	177.23
S	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
	304.71	3.43	2.17	21.48	34.10

Tabelle 8.2.4.5b: endostaler Kallus - cis/trans - MW  $\pm$  STABW

	Cis M.BV [mm <sup>3</sup> ]	Cis M.BV/S.BV [%]	Cis M.BV/S.TV [%]	Tra M.BV [mm <sup>3</sup> ]	Tra M.BV/S.BV [%]	Tra M.BV/S.TV [%]
D	466.17	5.06	3.39	347.07	3.74	2.49
L	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
S	130.62	1.57	0.98	135.04	1.50	0.93
F	572.02	5.99	3.86	483.34	5.12	3.29
C	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
L	183.15	1.92	1.27	154.80	1.80	1.13
L	341.14	3.64	2.43	269.52	2.87	1.92
S	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
	172.35	1.94	1.22	134.66	1.51	0.96



Tabelle 8.2.4.6a: Kallus im Frakturspalt - Gesamt - MW  $\pm$  STABW

	all.G.BV [mm <sup>3</sup> ]	all.G.BV/S.BV [%]	all.G.BV/S.TV [%]	all.G.TMD [mg HA/cm <sup>3</sup> ]	all.G.AMD [mg HA/cm <sup>3</sup> ]
D	541.04	5.86	3.93	621.79	507.12
L	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
S	66.23	0.80	0.52	24.58	61.50
F	451.39	4.69	3.01	608.80	460.98
C	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
L	86.99	0.48	0.28	22.95	56.17
L	407.00	4.27	2.88	618.70	369.33
S	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
	146.82	1.47	0.90	25.24	130.63

Tabelle 8.2.4.6b: Kallus im Frakturspalt – cis/trans - MW  $\pm$  STABW

	cis.G.BV [mm <sup>3</sup> ]	cis.G.BV/S.B V [%]	cis.G.BV/S.T V [%]	tra.G.BV [mm <sup>3</sup> ]	tra.G.BV/S.B V [%]	tra.G.BV/S.T V [%]
D	328.52	3.56*	2.39	212.52	2.30	1.54
L	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
S	43.52	0.52	0.35	38.20	0.43	0.28
F	262.46	2.73	1.76	188.94	1.96	1.26
C	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
L	43.58	0.23	0.14	50.35	0.37	0.22
L	252.51	2.64	1.78	154.49	1.62	1.10
S	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
	99.49	0.98	0.62	57.60	0.60	0.38

\* signifikant DLS/LS (p=0.04545)

Tabelle 8.2.4.7a: Ring-Kallus im Frakturspalt - Gesamt - MW  $\pm$  STABW

	all.R.BV [mm <sup>3</sup> ]	all.R.BV/S.BV [%]	all.R.BV/S.TV [%]	all.R.TMD [mg HA/cm <sup>3</sup> ]	all.R.AMD [mg HA/cm <sup>3</sup> ]
D	429.70	4.67	3.14	648.05	510.37
L	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
S	82.28	1.05	0.74	17.36	84.25
F	341.75	3.51	2.26	641.99	477.80
C	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
L	105.49	0.70	0.46	23.85	97.02
L	321.62	3.35	2.27	662.29	394.72
S	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
	90.39	0.72	0.45	29.64	100.78

Tabelle 8.2.4.7b: Ring-Kallus im Frakturspalt – cis/trans - MW  $\pm$  STABW

	cis.R.BV [mm <sup>3</sup> ]	cis.R.BV/S.B V [%]	cis.R.BV/S.T V [%]	tra.R.BV [mm <sup>3</sup> ]	tra.R.BV/S.B V [%]	tra.R.BV/S.T V [%]
D	259.30	2.82	1.90	170.40	1.86	1.25
L	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
S	45.33	0.58	0.42	47.10	0.56	0.38
F	204.34	2.12	1.36	137.41	1.40	0.90
C	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
L	43.65	0.21	0.14	68.55	0.58	0.37
L	201.96	2.10	1.42	119.66	1.25	0.85
S	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
	70.49	0.59	0.38	32.30	0.28	0.20

### 8.2.5 quantitative Auswertung der Radiographien

Tabelle 8.2.5.1: Kallusflächeninhalt - gruppenweise - MW  $\pm$  STABW aller Projektionen

Gruppe		LS	DLS	FCL
3Wochen	ap	0.4009 $\pm$ 0.2108	0.6534 $\pm$ 0.4750	1.3060 $\pm$ 0.8850
	anterior	0.2594 $\pm$ 0.2626	0.2217 $\pm$ 0.2263	0.7996 $\pm$ 0.4363
	posterior	0.3742 $\pm$ 0.1738	0.8422 $\pm$ 0.4577	1.1178 $\pm$ 0.5470
4Wochen	ap	0.1177 $\pm$ 0.0729	0.3642 $\pm$ 0.3642	2.0720 $\pm$ 2.0427
	anterior	0.6590 $\pm$ 0.5051	0.4140 $\pm$ 0.4140	1.5642 $\pm$ 0.7676
	posterior	0.7877 $\pm$ 0.3808	1.3772 $\pm$ 1.3772	1.6776 $\pm$ 0.6491
5Wochen	ap	0.4900 $\pm$ 0.6047	0.3875 $\pm$ 0.6860	2.1174 $\pm$ 2.6162
	anterior	0.8422 $\pm$ 0.5595	0.5410 $\pm$ 0.4174	2.0156 $\pm$ 1.0530
	posterior	1.2663 $\pm$ 0.3979	1.6985 $\pm$ 0.4082	2.2032 $\pm$ 0.7734
6Wochen	ap	2.0495 $\pm$ 0.4813	1.6287 $\pm$ 0.5640	3.5744 $\pm$ 2.1070
	anterior	1.0700 $\pm$ 0.4111	0.7782 $\pm$ 0.5091	2.0938 $\pm$ 1.2733
	posterior	1.3255 $\pm$ 0.5643	1.9027 $\pm$ 0.5287	2.3038 $\pm$ 0.8572
7Wochen	ap	2.2088 $\pm$ 0.5825	1.9027 $\pm$ 0.7297	3.2586 $\pm$ 1.8116
	anterior	1.3272 $\pm$ 0.6637	0.8760 $\pm$ 0.2426	1.9312 $\pm$ 1.1557
	posterior	1.6383 $\pm$ 0.7005	2.0408 $\pm$ 0.4131	2.0710 $\pm$ 0.6690
8Wochen	ap	2.6390 $\pm$ 0.6553	1.7597 $\pm$ 0.4816	3.0146 $\pm$ 1.6611
	anterior	1.2760 $\pm$ 0.6491	0.7433 $\pm$ 0.5444	1.0608 $\pm$ 0.9339
	posterior	1.3990 $\pm$ 0.3794	2.0638 $\pm$ 0.4040	2.1136 $\pm$ 0.7125
9Wochen	ap	1.7347 $\pm$ 0.6710	1.5825 $\pm$ 0.5959	2.3178 $\pm$ 1.3603
	anterior	1.1967 $\pm$ 0.7310	1.1145 $\pm$ 0.7658	1.2634 $\pm$ 0.8736
	posterior	1.6382 $\pm$ 0.2959	1.6335 $\pm$ 0.5199	1.7728 $\pm$ 0.6741

Tabelle 8.2.5.2: Kallusdichte (indexiert) - gruppenweise - MW  $\pm$  STABW aller Projektionen

Gruppen		LS	DLS	FCL
3Wochen	ap	0.6990 $\pm$ 0.0269	0.6713 $\pm$ 0.0309	0.7245 $\pm$ 0.0301
	anterior	0.6435 $\pm$ 0.0628	0.5913 $\pm$ 0.0799	0.6017 $\pm$ 0.0194
	posterior	0.5739 $\pm$ 0.0495	0.5977 $\pm$ 0.0390	0.5715 $\pm$ 0.0328
4Wochen	ap	0.6839 $\pm$ 0.0321	0.6776 $\pm$ 0.0389	0.6703 $\pm$ 0.1032
	anterior	0.6315 $\pm$ 0.0206	0.6118 $\pm$ 0.0369	0.6297 $\pm$ 0.0203
	posterior	0.6335 $\pm$ 0.0555	0.5397 $\pm$ 0.2401	0.6348 $\pm$ 0.0294
5Wochen	ap	0.6884 $\pm$ 0.0333	0.6637 $\pm$ 0.0501	0.6881 $\pm$ 0.0257
	anterior	0.6293 $\pm$ 0.0525	0.6255 $\pm$ 0.0382	0.6038 $\pm$ 0.0296
	posterior	0.5991 $\pm$ 0.0501	0.6262 $\pm$ 0.0181	0.6259 $\pm$ 0.0411
6Wochen	ap	0.7032 $\pm$ 0.0329	0.7071 $\pm$ 0.0181	0.7389 $\pm$ 0.0093
	anterior	0.6237 $\pm$ 0.0501	0.6638 $\pm$ 0.0391	0.6058 $\pm$ 0.1090
	posterior	0.6367 $\pm$ 0.0586	0.6694 $\pm$ 0.0316	0.6473 $\pm$ 0.0455
7Wochen	ap	0.6945 $\pm$ 0.0350	0.6422 $\pm$ 0.1949	0.7013 $\pm$ 0.0312
	anterior	0.6486 $\pm$ 0.0353	0.6631 $\pm$ 0.0151	0.6383 $\pm$ 0.0467
	posterior	0.6540 $\pm$ 0.0670	0.6749 $\pm$ 0.0382	0.6319 $\pm$ 0.0624
8Wochen	ap	0.7272 $\pm$ 0.0310	0.7169 $\pm$ 0.0163	0.6625 $\pm$ 0.0434
	anterior	0.6197 $\pm$ 0.0946	0.6600 $\pm$ 0.0261	0.5752 $\pm$ 0.0421
	posterior	0.6289 $\pm$ 0.0869	0.6577 $\pm$ 0.0530	0.5675 $\pm$ 0.0228
9Wochen	ap	0.6427 $\pm$ 0.2580	0.8319 $\pm$ 0.0399	0.8215 $\pm$ 0.0528
	anterior	0.8701 $\pm$ 0.0169	0.8646 $\pm$ 0.0321	0.8603 $\pm$ 0.0625
	posterior	0.8827 $\pm$ 0.0094	0.8834 $\pm$ 0.0163	0.8504 $\pm$ 0.0511

### 8.2.6 semiquantitative Auswertung der Radiographien – Scoresystem

Tabelle 8.2.6.1: Scoresystem - Kallusdichte

Score	Kallusdichte [0 – 3]	Färbung
0	keine Verschattung = kein Kallus	schwarz
1	schwache Verschattung = schwach mineralisiert	dunkelgrau
2	mäßige Verschattung = mäßig mineralisiert	hellgrau
3	gleiche Verschattung wie Kortex = voll mineralisiert	weiss

Tabelle 8.2.6.2: Scoresystem - Kallusumfang

Score	Kallusumfang [0 - 4]
0	fehlender Kallus
1	minimaler Kallus, nicht in den Osteotomiespalt hineinreichend
2	deutlicher Kallus, in den Osteotomiespalt hineinreichend
3	Kallus mit kompletter Überbrückung des Osteotomiespalt (bridging)
4	vollständige Kallusbrücke, aber bereits im Rückbau (modeling)

### 8.2.7 semiquantitative Auswertung der Radiographien – Ergebnisse Observer1

Tabelle 8.2.7.1: Observer1 - Woche 0

0 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.32 ± 0.30	3.67	2.76	3.21 ± 0.29	3.53	2.77	3.13 ± 0.28	3.34	2.66
WT	3.03 ± 0.34	3.40	2.60	2.99 ± 0.20	3.23	2.67	3.06 ± 0.34	3.64	2.82
OC	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
OT	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FCP	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DCP	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FCE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DCE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FTP	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DTP	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00

Tabelle 8.2.7.2: Observer1 - Woche 3

3 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.40 ± 0.75	4.27	2.08	3.00 ± 0.49	3.66	2.19	2.43 ± 0.37	2.79	1.82
WT	3.05 ± 0.27	3.52	2.84	2.71 ± 0.37	3.27	2.13	2.37 ± 0.41	2.94	1.83
OC	0.20 ± 0.45	1.00	0.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00	0.20 ± 0.45	1.00	0.00
OT	0.40 ± 0.55	1.00	0.00	1.50 ± 0.71	2.00	1.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FCP	1.17 ± 0.98	2.00	0.00	1.40 ± 0.89	3.00	1.00	0.75 ± 0.50	1.00	0.00
DCP	0.83 ± 0.75	2.00	0.00	1.20 ± 0.45	2.00	1.00	0.75 ± 0.50	1.00	0.00
FCE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DCE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FTP	1.67 ± 0.82	3.00	1.00	2.00 ± 0.63	3.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
DTP	1.17 ± 0.41	2.00	1.00	1.17 ± 0.41	2.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
FTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
Fcran	1.00 ± 0.63	2.00	0.00	1.00 ± 0.63	2.00	0.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
Dcran	1.00 ± 0.63	2.00	0.00	1.00 ± 0.63	2.00	0.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
Fcaud	1.17 ± 0.75	2.00	0.00	2.17 ± 0.75	3.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
Dcaud	1.33 ± 1.03	3.00	0.00	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00

Tabelle 8.2.7.3: Observer1 - Woche 4

4 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.17 ± 0.38	3.75	2.77	3.14 ± 0.26	3.37	2.76	2.66 ± 0.28	2.95	2.28
WT	3.04 ± 0.42	3.55	2.59	2.60 ± 0.32	2.93	2.15	2.00 ± 0.45	2.66	1.56
OC	0.80 ± 0.45	1.00	0.00	0.67 ± 0.52	1.00	0.00	0.60 ± 0.89	2.00	0.00
OT	0.80 ± 0.45	1.00	0.00	0.67 ± 0.52	1.00	0.00	0.60 ± 0.55	1.00	0.00
FCP	1.00 ± 0.89	2.00	0.00	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
DCP	0.83 ± 0.75	2.00	0.00	1.33 ± 0.52	2.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
FCE	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DCE	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FTP	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
DTP	1.33 ± 0.52	2.00	1.00	1.33 ± 0.52	2.00	1.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
FTE	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DTE	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
Fcran	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	1.17 ± 0.41	2.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
Dcran	1.33 ± 0.52	2.00	1.00	1.33 ± 0.52	2.00	1.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
Fcaud	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
Dcaud	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.83 ± 0.75	3.00	1.00	2.00 ± 0.71	3.00	1.00

Tabelle 8.2.7.4: Observer1 - Woche 5

5 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.40 ± 0.26	3.70	3.01	3.27 ± 0.17	3.49	3.01	2.68 ± 0.20	2.96	2.45
WT	3.17 ± 0.36	3.88	2.86	2.85 ± 0.40	3.50	2.37	2.11 ± 0.51	2.66	1.41
OC	1.17 ± 0.75	2.00	0.00	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
OT	1.00 ± 0.63	2.00	0.00	1.17 ± 0.98	2.00	0.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
FCP	1.20 ± 0.84	2.00	0.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	1.50 ± 0.58	2.00	1.00
DCP	1.40 ± 0.89	2.00	0.00	1.80 ± 0.45	2.00	1.00	1.25 ± 0.50	2.00	1.00
FCE	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DCE	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FTP	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.00 ± 1.00	3.00	1.00
DTP	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
FTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
Fcran	1.33 ± 0.82	2.00	0.00	1.67 ± 0.82	3.00	1.00	1.80 ± 0.84	3.00	1.00
Dcran	1.50 ± 0.84	2.00	0.00	1.83 ± 0.75	3.00	1.00	2.20 ± 0.45	3.00	2.00
Fcaud	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	2.50 ± 0.55	3.00	2.00	2.40 ± 0.89	3.00	1.00
Dcaud	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	2.50 ± 0.55	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00

Tabelle 8.2.7.5: Observer1 - Woche 6

6 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.59 ± 0.41	4.25	3.15	3.00 ± 0.48	3.52	2.09	2.73 ± 0.30	3.17	2.33
WT	3.32 ± 0.38	3.85	2.94	2.71 ± 0.47	3.21	2.19	2.45 ± 0.42	2.93	2.10
OC	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
OT	1.33 ± 0.52	2.00	1.00	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
FCP	1.60 ± 0.89	2.00	0.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00	2.00 ± 1.00	3.00	1.00
DCP	1.60 ± 0.89	2.00	0.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
FCE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DCE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FTP	2.00 ± 0.89	3.00	1.00	2.33 ± 0.52	3.00	2.00	2.40 ± 0.89	3.00	1.00
DTP	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00
FTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
Fcran	2.00 ± 0.89	3.00	1.00	1.83 ± 0.75	3.00	1.00	2.20 ± 0.84	3.00	1.00
Dcran	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.20 ± 0.45	3.00	2.00
Fcaud	1.83 ± 0.98	3.00	1.00	2.83 ± 0.41	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
Dcaud	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00

Tabelle 8.2.7.6: Observer1 - Woche 7

7 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.32 ± 0.32	3.77	2.86	3.36 ± 0.30	3.76	2.84	2.58 ± 0.25	2.82	2.16
WT	3.17 ± 0.28	3.50	2.69	3.06 ± 0.32	3.52	2.73	2.37 ± 0.24	2.59	2.03
OC	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	1.80 ± 0.45	2.00	1.00
OT	1.60 ± 0.55	2.00	1.00	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.20 ± 0.45	2.00	1.00
FCP	0.80 ± 0.45	1.00	0.00	2.17 ± 0.75	3.00	1.00	2.00 ± 0.71	3.00	1.00
DCP	1.67 ± 0.82	2.00	0.00	2.33 ± 0.52	3.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00
FCE	0.67 ± 0.52	1.00	0.00	0.83 ± 0.75	2.00	0.00	1.20 ± 0.45	2.00	1.00
DCE	0.67 ± 0.52	1.00	0.00	0.83 ± 0.75	2.00	0.00	1.20 ± 0.45	2.00	1.00
FTP	1.83 ± 0.75	3.00	1.00	2.83 ± 0.41	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
DTP	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.33 ± 0.52	3.00	2.00	2.80 ± 0.45	3.00	2.00
FTE	0.67 ± 0.52	1.00	0.00	1.17 ± 0.75	2.00	0.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
DTE	0.83 ± 0.75	2.00	0.00	1.33 ± 0.82	2.00	0.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
Fcran	2.00 ± 0.89	3.00	1.00	2.33 ± 0.52	3.00	2.00	2.40 ± 0.89	3.00	1.00
Dcran	2.17 ± 0.75	3.00	1.00	2.50 ± 0.55	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
Fcaud	2.00 ± 0.63	3.00	1.00	2.33 ± 0.52	3.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00
Dcaud	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.67 ± 0.52	3.00	2.00	2.80 ± 0.45	3.00	2.00

Tabelle 8.2.7.7: Observer1 - Woche 8

8 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.38 ± 0.28	3.83	3.01	3.07 ± 0.24	3.43	2.78	2.60 ± 0.30	2.83	2.10
WT	3.28 ± 0.22	3.57	3.00	2.87 ± 0.24	3.10	2.48	2.34 ± 0.37	2.68	1.80
OC	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
OT	1.17 ± 0.75	2.00	0.00	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
FCP	1.83 ± 0.98	3.00	0.00	2.67 ± 0.52	3.00	2.00	3.00 ± 0.00	3.00	3.00
DCP	1.67 ± 0.82	2.00	0.00	2.50 ± 0.55	3.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
FCE	1.00 ± 0.63	2.00	0.00	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
DCE	1.17 ± 0.75	2.00	0.00	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.20 ± 0.45	2.00	1.00
FTP	2.33 ± 0.82	3.00	1.00	2.50 ± 0.55	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
DTP	2.67 ± 0.52	3.00	2.00	2.67 ± 0.52	3.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00
FTE	1.17 ± 0.75	2.00	0.00	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
DTE	0.83 ± 0.41	1.00	0.00	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
Fcran	2.33 ± 0.82	3.00	1.00	1.67 ± 0.82	3.00	1.00	2.80 ± 0.45	3.00	2.00
Dcran	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.50 ± 0.55	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
Fcaud	2.17 ± 0.75	3.00	1.00	2.67 ± 0.52	3.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00
Dcaud	2.33 ± 0.52	3.00	2.00	2.67 ± 0.52	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00



Tabelle 8.2.7.8: Observer1 - Woche 9

9 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.00 ± 0.34	3.46	2.54	3.14 ± 0.33	3.76	2.79	2.61 ± 0.19	2.81	2.31
WT	3.02 ± 0.38	3.45	2.47	2.92 ± 0.21	3.17	2.57	2.35 ± 0.19	2.65	2.15
OC	1.67 ± 0.82	2.00	0.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
OT	1.33 ± 0.82	2.00	0.00	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	1.80 ± 0.45	2.00	1.00
FCP	2.40 ± 1.34	3.00	0.00	2.75 ± 0.50	3.00	2.00	3.00 ± 0.00	3.00	3.00
DCP	1.80 ± 1.10	3.00	0.00	2.50 ± 0.58	3.00	2.00	2.80 ± 0.45	3.00	2.00
FCE	1.33 ± 0.82	2.00	0.00	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
DCE	1.50 ± 0.84	2.00	0.00	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
FTP	2.33 ± 0.82	3.00	1.00	3.00 ± 0.00	3.00	3.00	2.80 ± 0.45	3.00	2.00
DTP	2.33 ± 0.52	3.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00
FTE	1.17 ± 0.75	2.00	0.00	1.33 ± 0.52	2.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
DTE	1.33 ± 0.82	2.00	0.00	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
Fcran	2.50 ± 0.58	3.00	2.00	2.83 ± 0.41	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
Dcran	2.25 ± 0.50	3.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
Fcaud	2.25 ± 0.50	3.00	2.00	3.00 ± 0.00	3.00	3.00	2.80 ± 0.45	3.00	2.00
Dcaud	2.50 ± 0.58	3.00	2.00	2.50 ± 0.55	3.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00

### 8.2.8 semiquantitative Auswertung der Radiographien – Ergebnisse Observer2

Tabelle 8.2.8.1: Observer2 - Woche 0

0 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.28 ±0.46	4.03	2.74	3.11±0.26	3.38	2.76	3.08±0.09	3.21	2.97
WT	3.06±0.36	3.52	2.57	2.91±0.32	3.26	2.52	3.10±0.31	3.43	2.69
OC	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
OT	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FCP	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DCP	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FCE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DCE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FTP	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DTP	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00

Tabelle 8.2.8.2: Observer2 - Woche 3

3 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.35 ± 0.75	4.15	2.14	2.85 ± 0.30	3.18	2.60	2.78 ± 0.34	3.27	2.44
WT	3.17 ± 0.35	3.64	2.75	2.80 ± 0.19	3.02	2.67	2.55 ± 0.52	3.34	1.90
OC	0.60 ± 0.55	1.00	0.00	1.50 ± 0.71	2.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
OT	0.80 ± 0.45	1.00	0.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
FCP	0.50 ± 0.55	1.00	0.00	1.20 ± 0.45	2.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
DCP	0.67 ± 0.82	2.00	0.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
FCE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DCE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FTP	1.17 ± 0.41	2.00	1.00	1.33 ± 0.52	2.00	1.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
DTP	1.17 ± 0.41	2.00	1.00	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
FTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
Fcran	0.83 ± 0.75	2.00	0.00	0.83 ± 0.41	1.00	0.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
Dcran	0.83 ± 0.75	2.00	0.00	1.00 ± 0.63	2.00	0.00	1.60 ± 0.55	2.00	1.00
Fcaud	1.00 ± 0.71	2.00	0.00	2.17 ± 0.75	3.00	1.00	1.80 ± 1.10	3.00	1.00
Dcaud	1.00 ± 0.71	2.00	0.00	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00

Tabelle 8.2.8.3: Observer2 - Woche 4

4 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	2.44 ± 1.13	3.66	1.42	3.23 ± 0.24	3.46	2.82	2.84 ± 0.21	2.98	2.47
WT	2.34 ± 0.97	3.44	1.64	2.80 ± 0.27	3.10	2.43	2.35 ± 0.61	3.05	1.57
OC	1.20 ± 0.84	2.00	0.00	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
OT	1.60 ± 0.55	2.00	1.00	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
FCP	1.00 ± 0.63	2.00	0.00	1.17 ± 0.41	2.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
DCP	1.17 ± 0.75	2.00	0.00	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
FCE	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.33 ± 0.52	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DCE	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FTP	2.00 ± 0.63	3.00	1.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00
DTP	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
FTE	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DTE	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
Fcran	1.83 ± 0.75	3.00	1.00	1.17 ± 0.41	2.00	1.00	2.00 ± 0.71	3.00	1.00
Dcran	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	1.80 ± 0.45	2.00	1.00
Fcaud	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.50 ± 0.55	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
Dcaud	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00

Tabelle 8.2.8.4: Observer2 - Woche 5

5 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.15 ± 0.25	3.46	2.78	3.03 ± 0.25	3.36	2.75	2.59 ± 0.07	2.67	2.52
WT	2.78 ± 0.38	3.13	2.07	2.62 ± 0.22	2.82	2.30	1.96 ± 0.48	2.52	1.33
OC	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	1.20 ± 0.45	2.00	1.00
OT	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	1.40 ± 0.55	2.00	1.00
FCP	1.00 ± 0.00	1.00	1.00	1.20 ± 0.45	2.00	1.00	1.25 ± 0.50	2.00	1.00
DCP	1.67 ± 0.52	2.00	1.00	1.80 ± 0.45	2.00	1.00	1.25 ± 0.50	2.00	1.00
FCE	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DCE	0.17 ± 0.41	1.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FTP	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.67 ± 0.52	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
DTP	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
FTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
Fcran	1.83 ± 0.98	3.00	0.00	1.67 ± 0.82	3.00	1.00	2.20 ± 0.45	3.00	2.00
Dcran	1.50 ± 0.84	2.00	0.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
Fcaud	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.83 ± 0.41	3.00	2.00	2.80 ± 0.45	3.00	2.00
Dcaud	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.20 ± 0.45	3.00	2.00

Tabelle 8.2.8.5: Observer2 - Woche 6

6 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.04 ± 0.39	3.71	2.64	2.64 ± 0.51	3.12	1.98	2.75 ± 0.27	3.12	2.44
WT	2.83 ± 0.29	3.35	2.53	2.34 ± 0.42	3.02	1.83	2.33 ± 0.37	2.84	2.00
OC	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
OT	1.33 ± 0.52	2.00	1.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
FCP	1.00 ± 0.71	2.00	0.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00	1.20 ± 0.45	2.00	1.00
DCP	1.60 ± 0.89	2.00	0.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
FCE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DCE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
FTP	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.33 ± 0.52	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
DTP	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00
FTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
DTE	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00	0.00	0.00
Fcran	2.00 ± 0.63	3.00	1.00	1.50 ± 0.55	2.00	1.00	2.20 ± 0.84	3.00	1.00
Dcran	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00
Fcaud	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.33 ± 0.82	3.00	1.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00
Dcaud	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00

Tabelle 8.2.8.6: Observer2 - Woche 7

7 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.10 ± 0.33	3.71	2.81	3.05 ± 0.38	3.50	2.46	2.41 ± 0.26	2.82	2.17
WT	2.86 ± 0.27	3.20	2.47	2.87 ± 0.45	3.56	2.45	2.22 ± 0.37	2.55	1.72
OC	2.00 ± 0.63	3.00	1.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
OT	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
FCP	1.20 ± 0.84	2.00	0.00	2.50 ± 0.84	3.00	1.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
DCP	1.60 ± 0.89	2.00	0.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
FCE	0.50 ± 0.55	1.00	0.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
DCE	0.50 ± 0.55	1.00	0.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
FTP	2.50 ± 0.55	3.00	2.00	2.83 ± 0.41	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
DTP	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.20 ± 0.45	3.00	2.00
FTE	0.67 ± 0.52	1.00	0.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
DTE	0.67 ± 0.52	1.00	0.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
Fcran	2.83 ± 0.41	3.00	2.00	2.67 ± 0.52	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
Dcran	2.33 ± 0.52	3.00	2.00	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00
Fcaud	2.17 ± 0.75	3.00	1.00	3.00 ± 0.00	3.00	3.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
Dcaud	2.00 ± 0.63	3.00	1.00	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.20 ± 0.45	3.00	2.00

Tabelle 8.2.8.7: Observer2 - Woche 8

8 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	3.22 ± 0.32	3.56	2.82	2.99 ± 0.07	3.07	2.87	2.47 ± 0.14	2.61	2.28
WT	3.04 ± 0.20	3.30	2.79	2.94 ± 0.31	3.35	2.44	2.18 ± 0.36	2.57	1.77
OC	1.83 ± 0.41	2.00	1.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
OT	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
FCP	2.00 ± 1.26	3.00	0.00	3.00 ± 0.00	3.00	3.00	2.75 ± 0.50	3.00	2.00
DCP	1.67 ± 0.82	2.00	0.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
FCE	0.83 ± 0.41	1.00	0.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
DCE	0.83 ± 0.41	1.00	0.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
FTP	2.50 ± 0.84	3.00	1.00	3.00 ± 0.00	3.00	3.00	2.80 ± 0.45	3.00	2.00
DTP	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00
FTE	0.83 ± 0.41	1.00	0.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
DTE	0.83 ± 0.41	1.00	0.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00	1.00 ± 0.00	1.00	1.00
Fcran	2.33 ± 0.82	3.00	1.00	2.40 ± 0.55	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
Dcran	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.00 ± 0.00	2.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
Fcaud	2.50 ± 0.84	3.00	1.00	2.50 ± 0.55	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00
Dcaud	2.17 ± 0.41	3.00	2.00	2.33 ± 0.52	3.00	2.00	2.60 ± 0.55	3.00	2.00

Tabelle 8.2.8.8: Observer2 - Woche 9

9 Wochen	LS			DLS			FCL		
	MW	Max	Min	MW	Max	Min	MW	Max	Min
WC	$2.95 \pm 0.26$	3.23	2.60	$2.58 \pm 0.47$	3.33	2.01	$2.38 \pm 0.50$	2.84	1.62
WT	$2.72 \pm 0.27$	2.98	2.30	$2.43 \pm 0.22$	2.68	2.15	$2.15 \pm 0.36$	2.67	1.72
OC	$1.83 \pm 0.41$	2.00	1.00	$2.00 \pm 0.00$	2.00	2.00	$2.00 \pm 0.00$	2.00	2.00
OT	$1.83 \pm 0.41$	2.00	1.00	$1.83 \pm 0.41$	2.00	1.00	$2.00 \pm 0.00$	2.00	2.00
FCP	$2.40 \pm 1.34$	3.00	0.00	$2.67 \pm 0.58$	3.00	2.00	$3.00 \pm 0.00$	3.00	3.00
DCP	$1.60 \pm 0.89$	2.00	0.00	$2.00 \pm 0.00$	2.00	2.00	$2.00 \pm 0.00$	2.00	2.00
FCE	$1.00 \pm 0.00$	1.00	1.00	$1.00 \pm 0.00$	1.00	1.00	$1.00 \pm 0.00$	1.00	1.00
DCE	$1.00 \pm 0.00$	1.00	1.00	$1.00 \pm 0.00$	1.00	1.00	$1.00 \pm 0.00$	1.00	1.00
FTP	$2.33 \pm 0.82$	3.00	1.00	$2.67 \pm 0.52$	3.00	2.00	$2.60 \pm 0.55$	3.00	2.00
DTP	$2.00 \pm 0.00$	2.00	2.00	$2.00 \pm 0.00$	2.00	2.00	$2.00 \pm 0.00$	2.00	2.00
FTE	$1.00 \pm 0.00$	1.00	1.00	$1.00 \pm 0.00$	1.00	1.00	$1.00 \pm 0.00$	1.00	1.00
DTE	$1.00 \pm 0.00$	1.00	1.00	$1.00 \pm 0.00$	1.00	1.00	$1.00 \pm 0.00$	1.00	1.00
Fcran	$2.33 \pm 0.82$	3.00	1.00	$2.50 \pm 0.55$	3.00	2.00	$2.60 \pm 0.55$	3.00	2.00
Dcran	$2.33 \pm 0.52$	3.00	2.00	$2.17 \pm 0.41$	3.00	2.00	$2.60 \pm 0.55$	3.00	2.00
Fcaud	$2.83 \pm 0.41$	3.00	2.00	$2.67 \pm 0.52$	3.00	2.00	$2.60 \pm 0.55$	3.00	2.00
Dcaud	$2.00 \pm 0.00$	2.00	2.00	$2.17 \pm 0.41$	3.00	2.00	$2.00 \pm 0.00$	2.00	2.00

## 8.3 Diagramme

### 8.3.1 Biomechanik

Diagramm 8.3.1.1: Einfluss Torsionsrichtung

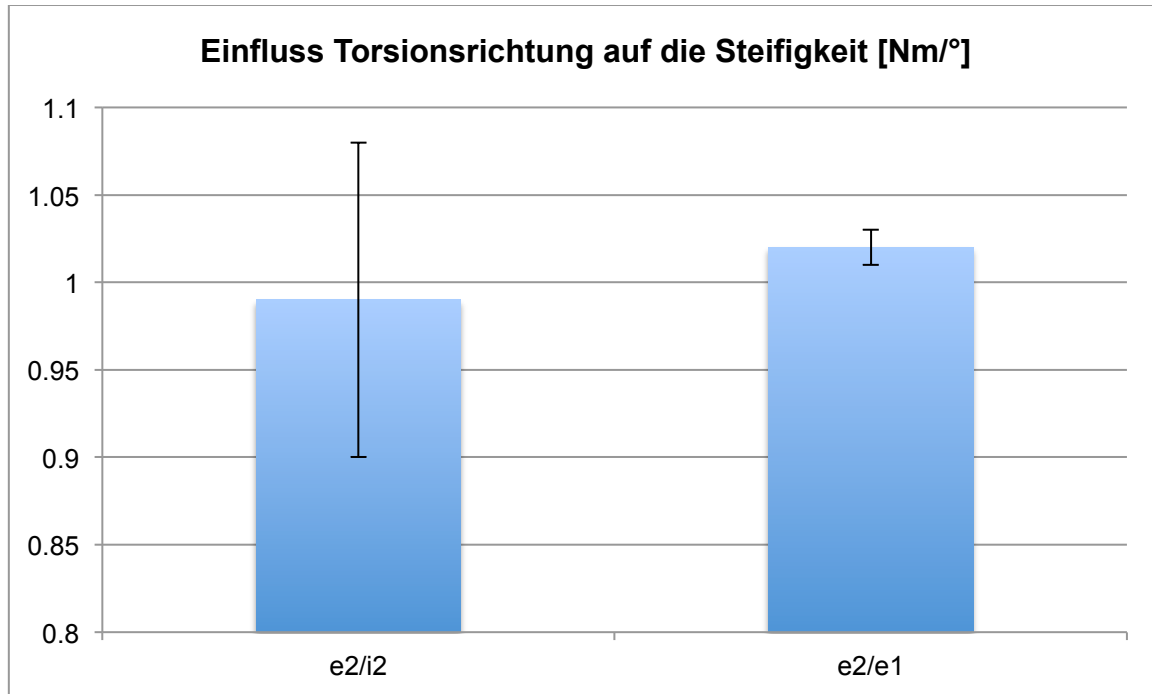


Diagramm 8.3.1.2: Steifigkeitswerte

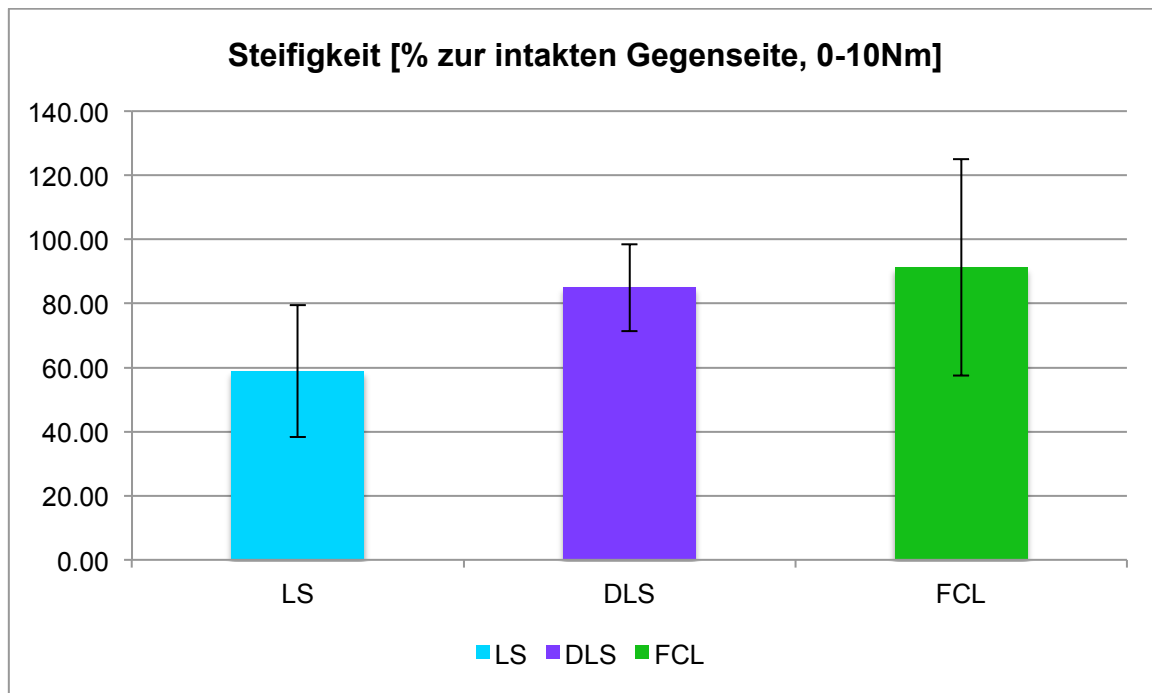
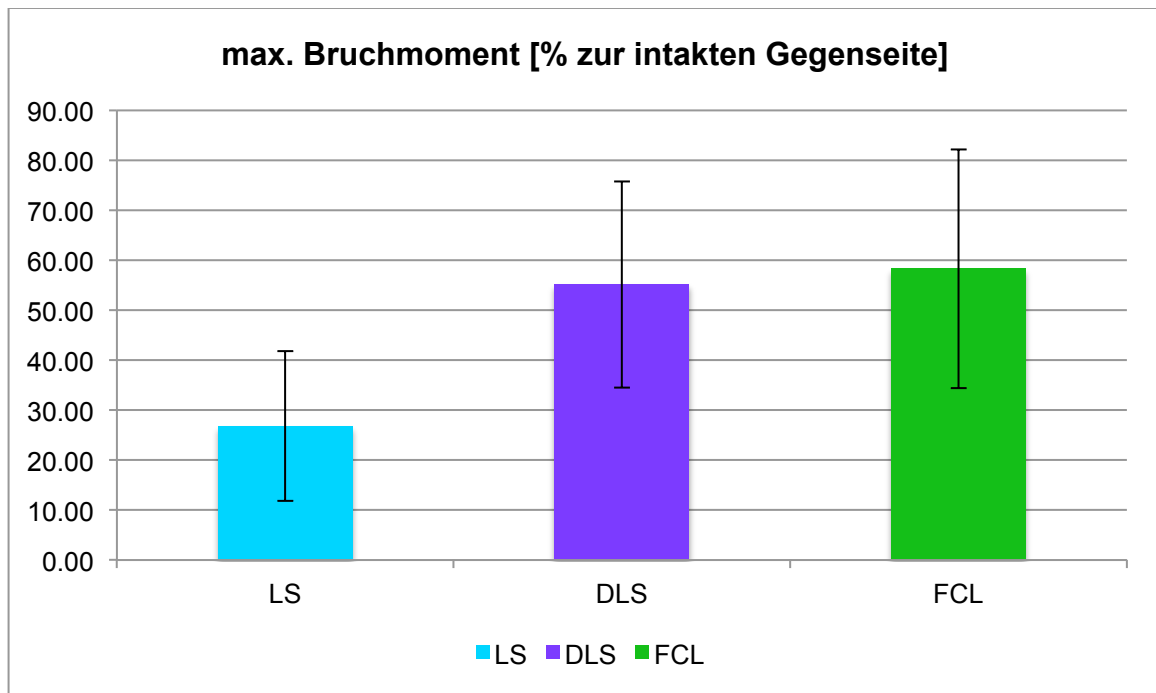


Diagramm 8.3.1.3: max. Bruchmoment



### 8.3.2 Histomorphometrische Auswertung der Dickschnitte

Diagramm 8.3.2.1: Histomorphometrie Gewebefractionen relativ zum Gesamtknochen

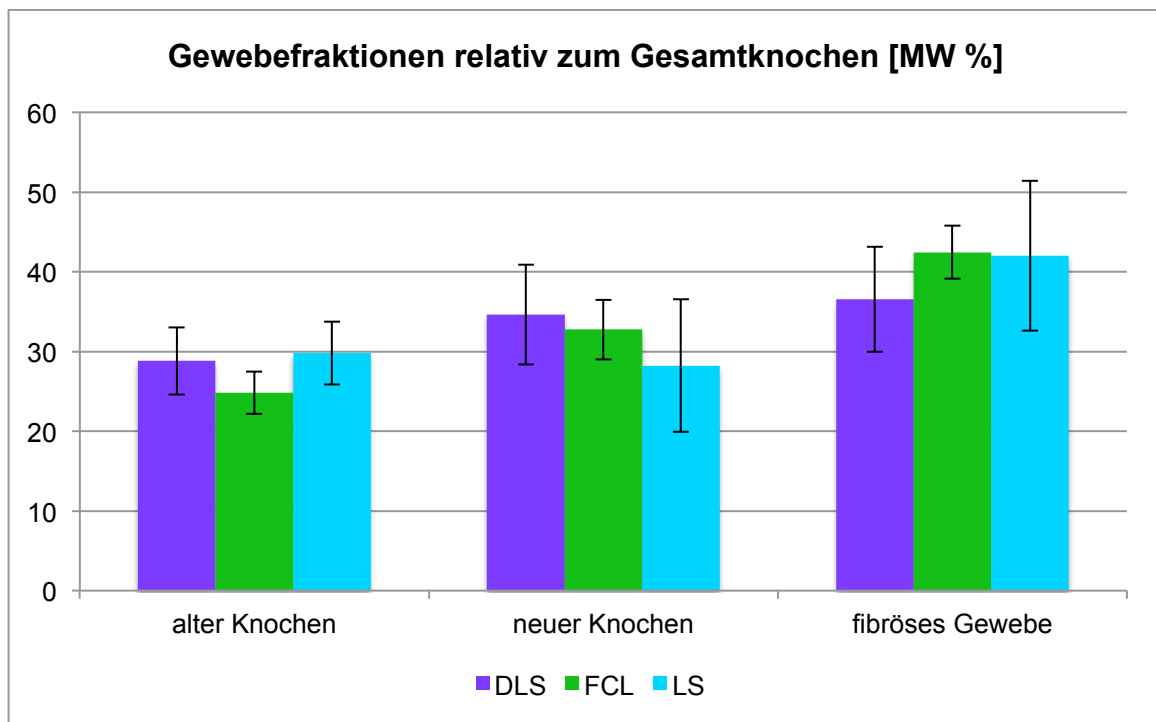


Diagramm 8.3.2.2: Histomorphometrie Kallusfraktionen relativ zum Gesamtknochen

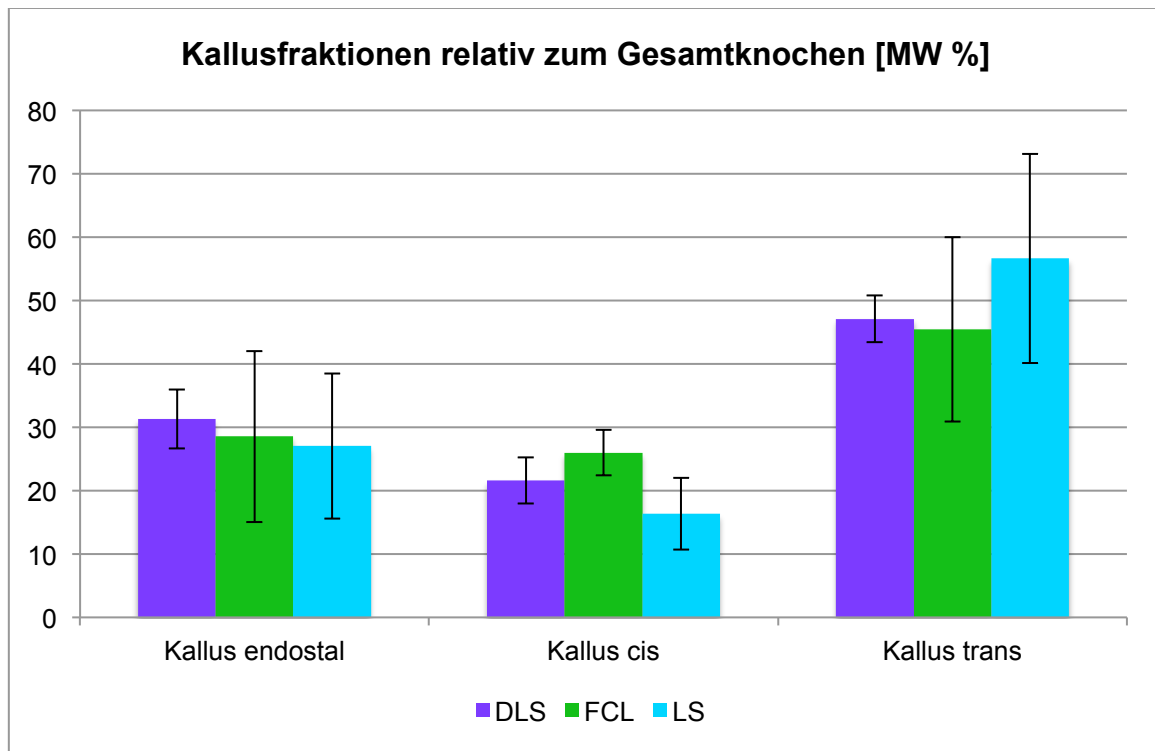


Diagramm 8.3.2.3a: Histomorphometrie Gewebefraktionen interkortikal – cis

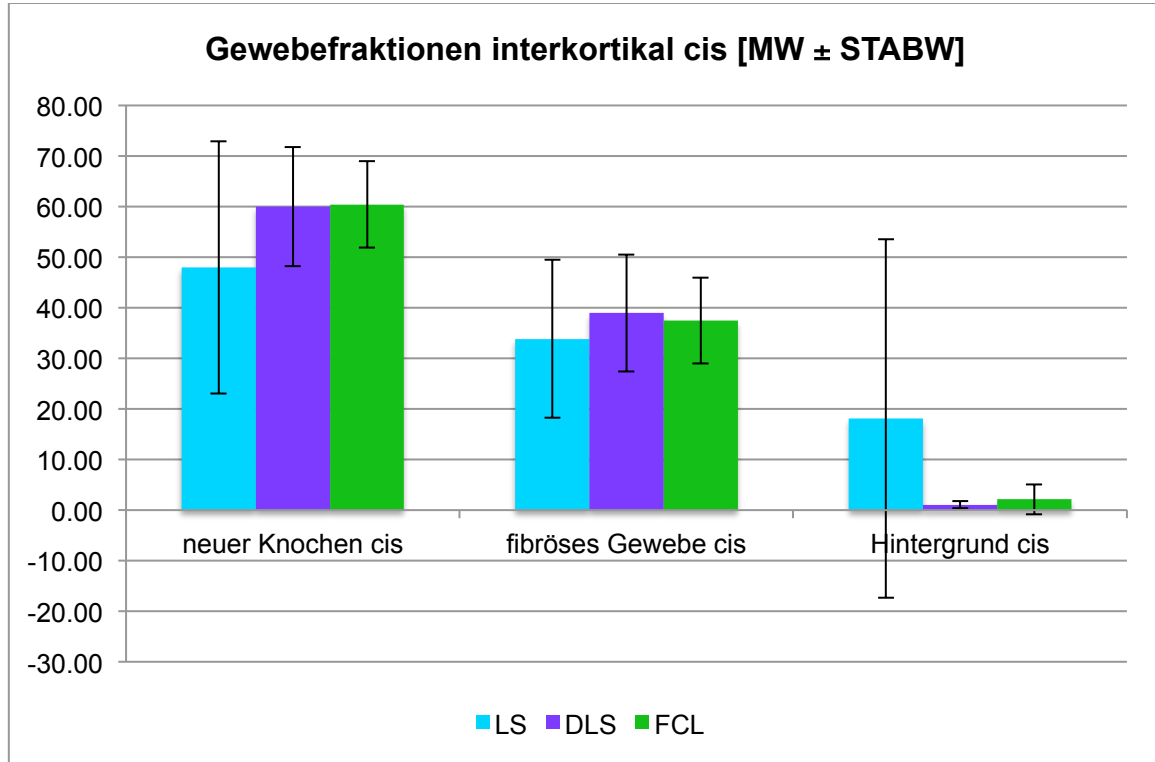




Diagramm 8.3.2.3b: Histomorphometrie Gewebefraktionen interkortikal – trans

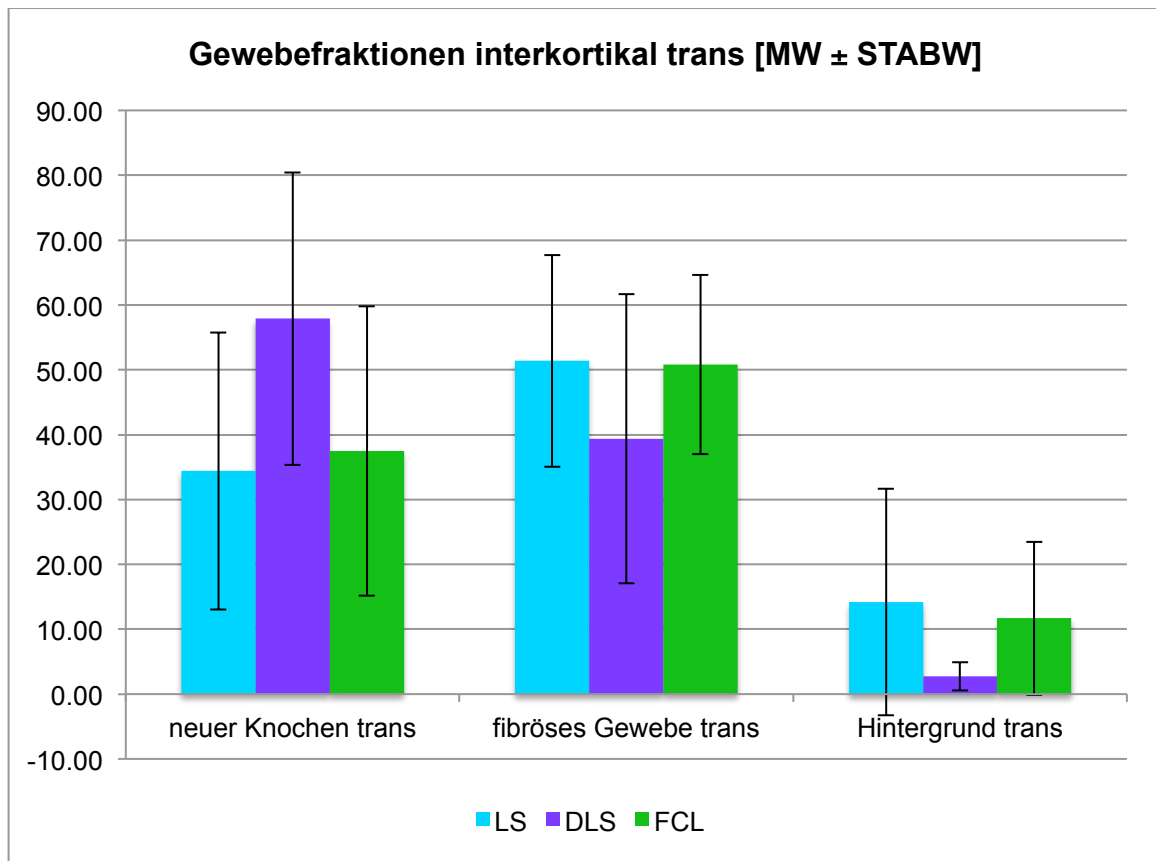
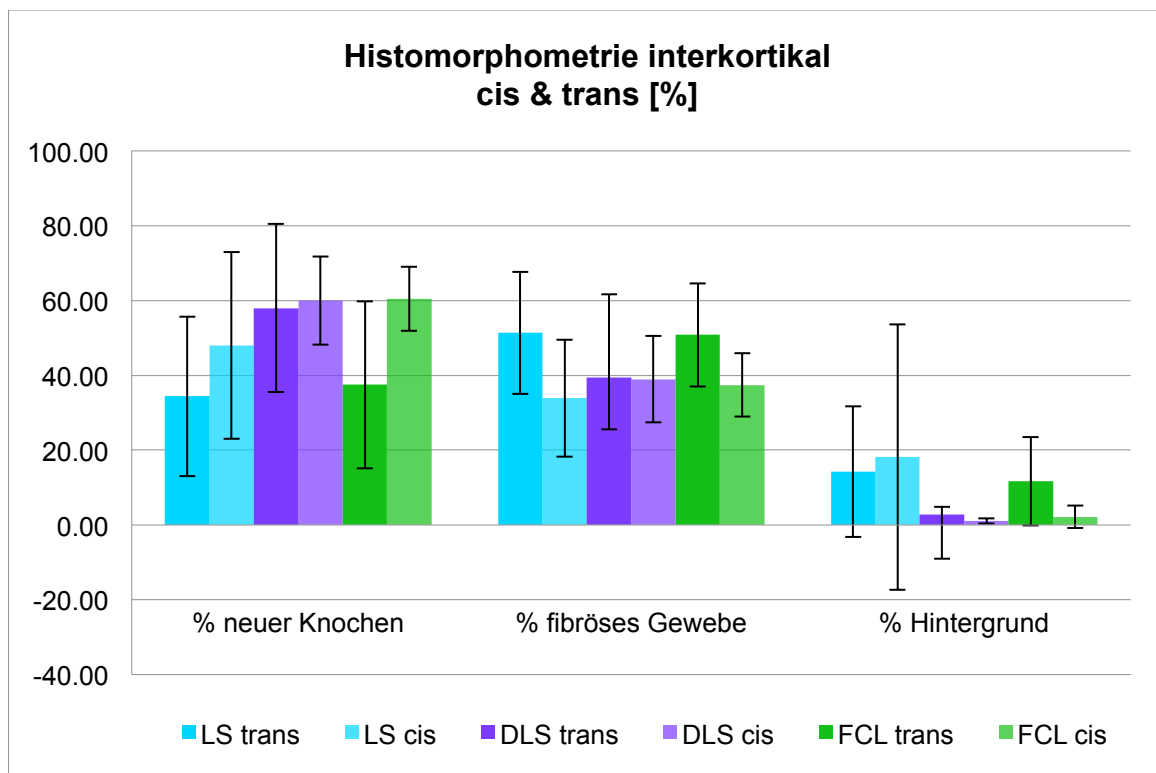


Diagramm 8.3.2.3c: Histomorphometrie Gewebefraktionen interkortikal – cis/trans



### 8.3.3 Histomorphometrische Auswertung der Fluoreszenzschnitte

Diagramm 8.3.3.1: Histomorphometrie Fluoreszenz gesamt [% MW]

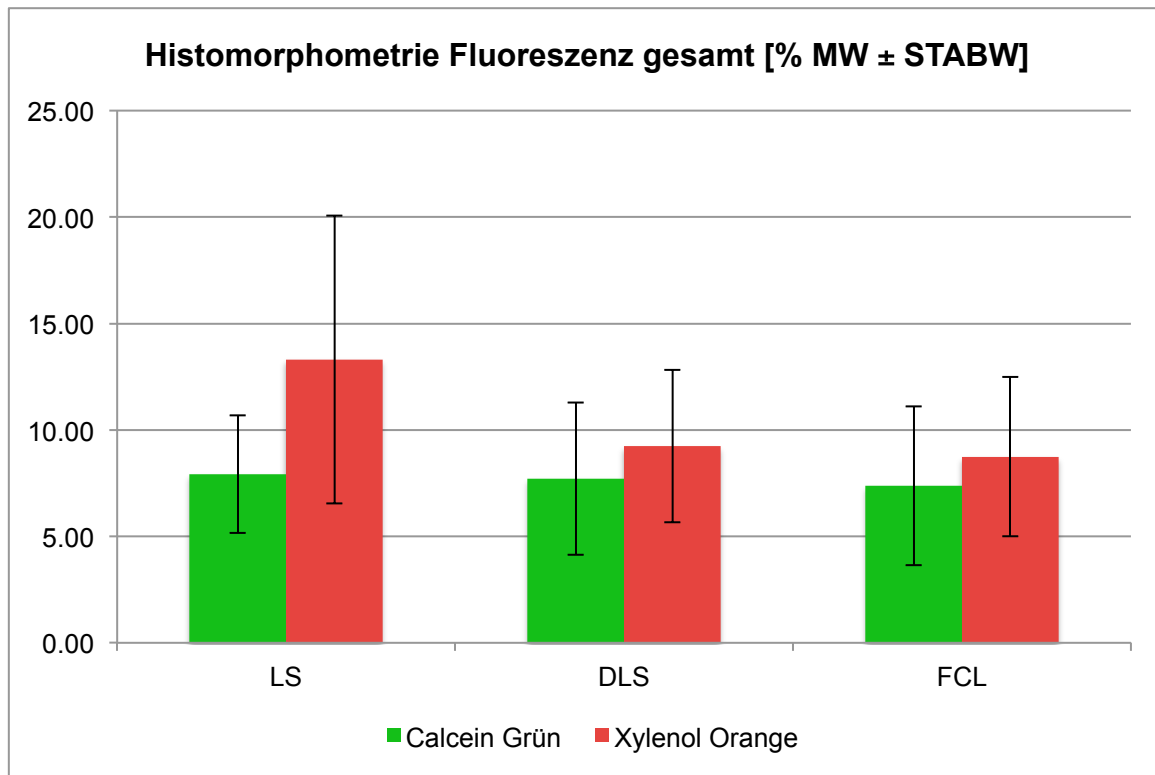


Diagramm 8.3.3.2a: Histomorphometrie Fluoreszenz interkortikal - cis [% MW]

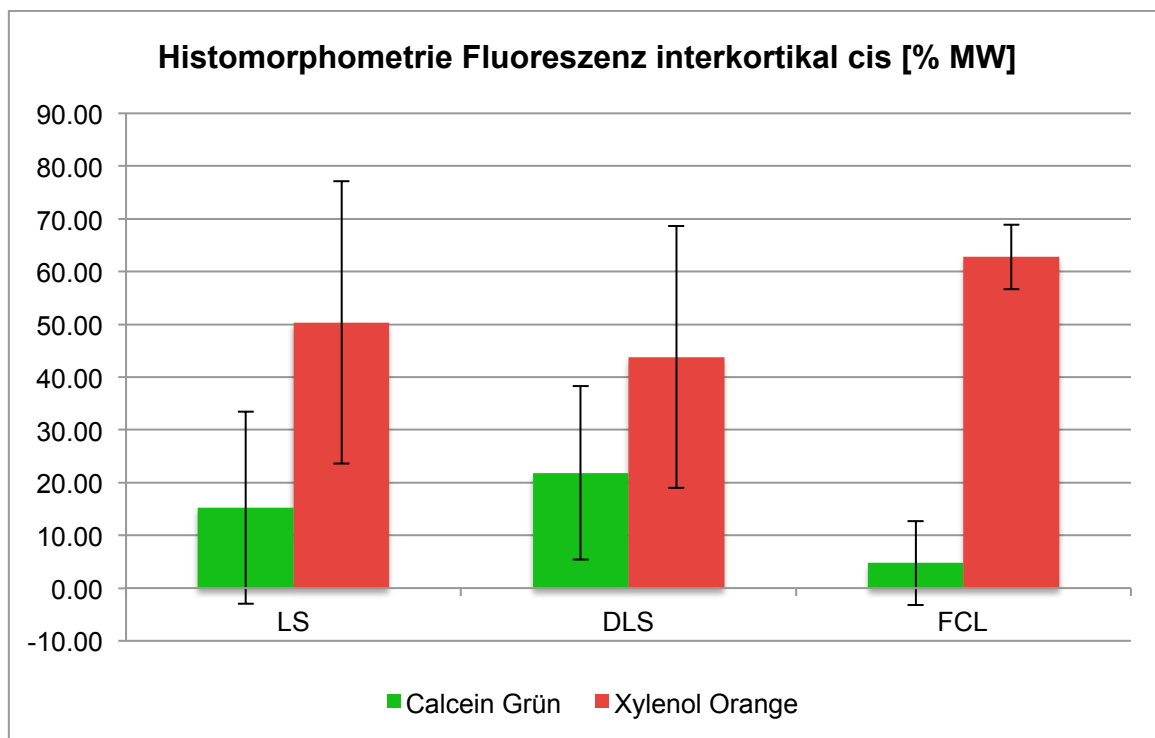
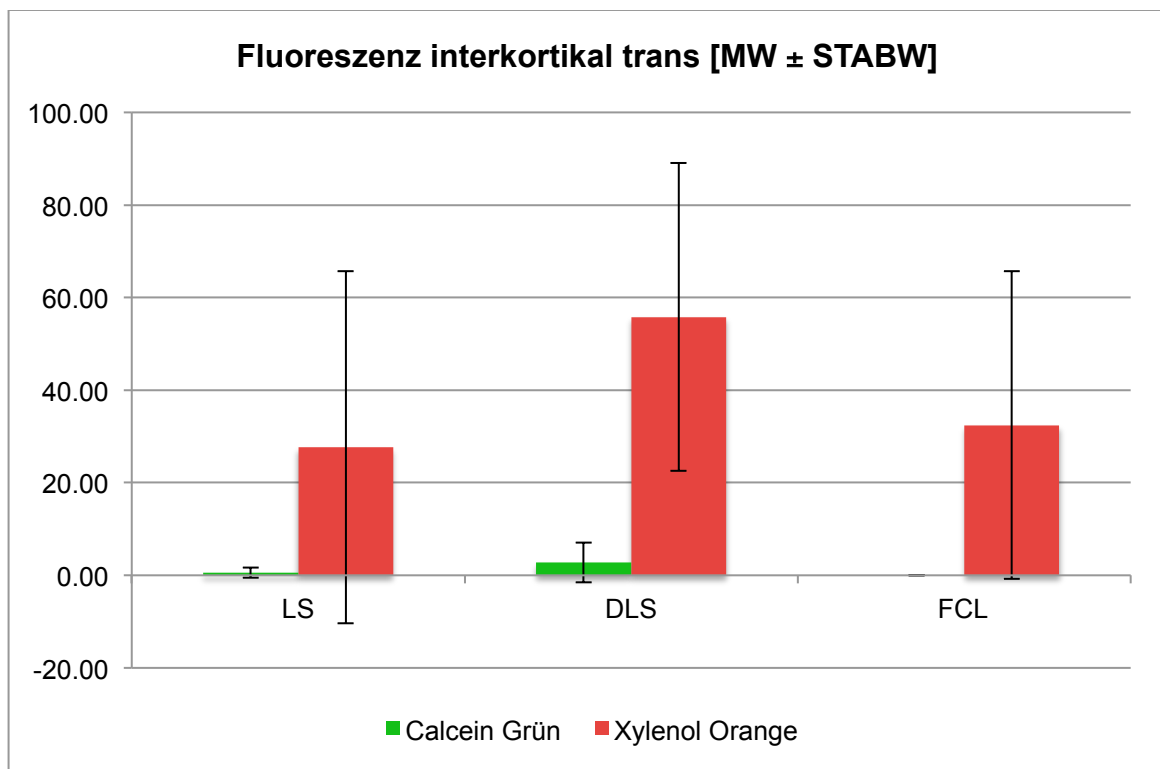
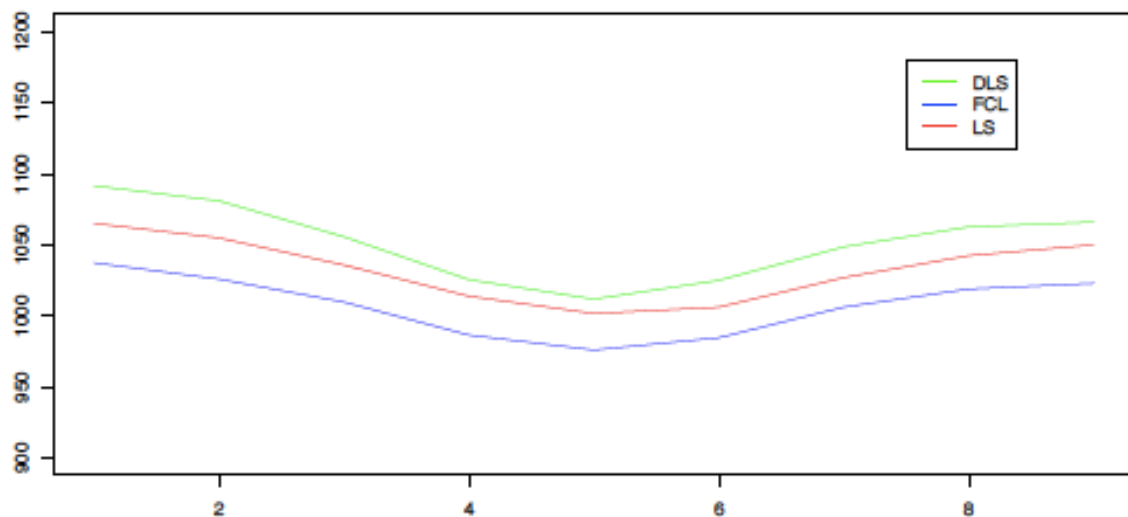


Diagramm 8.3.3.2b: Histomorphometrie Fluoreszenz interkortikal - **trans** [% MW]

### 8.3.4 $\mu$ -CT Auswertung

Diagramm 8.3.4.1: Schaftsegment Gewebedichte (S.TMD) in mg HA/ccm



### 8.3.5 quantitative Auswertung der Radiographien

Diagramm 8.3.5.1a: Kallusflächeninhalt - anterior-posterior Projektion [cm<sup>2</sup>]

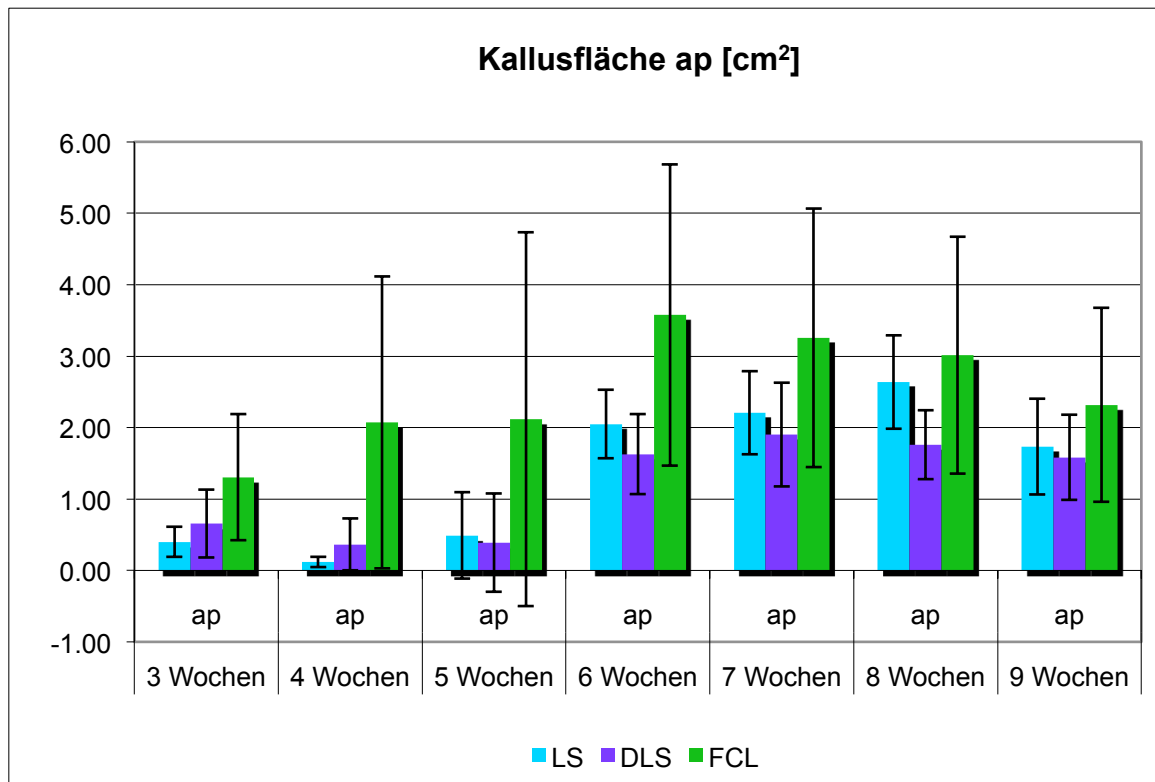


Diagramm 8.3.5.1b: Kallusflächeninhalt – 265° Projektion [cm<sup>2</sup>]

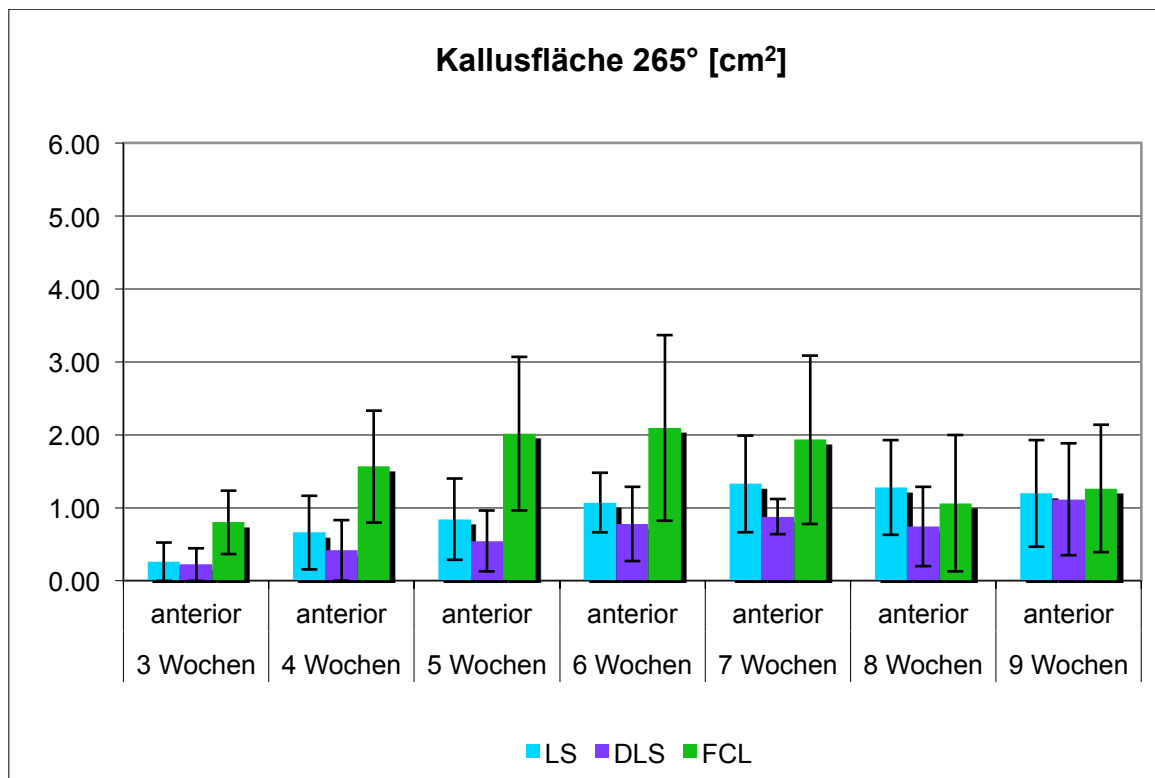


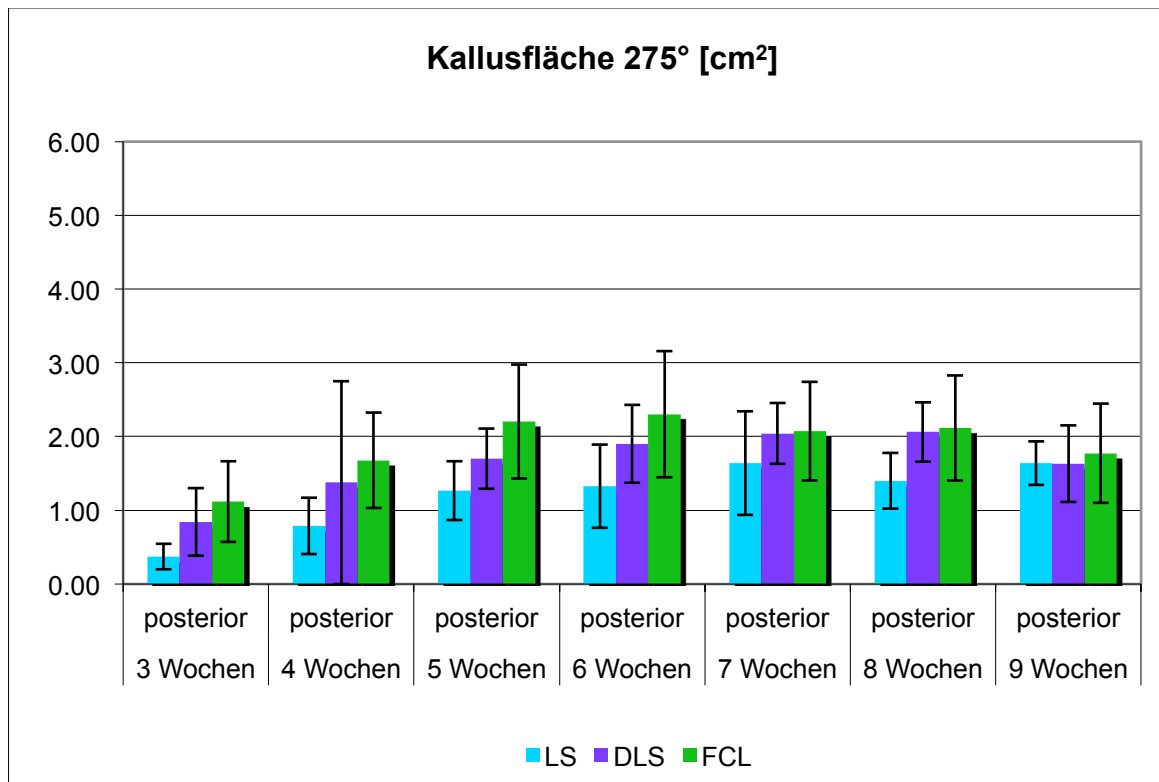
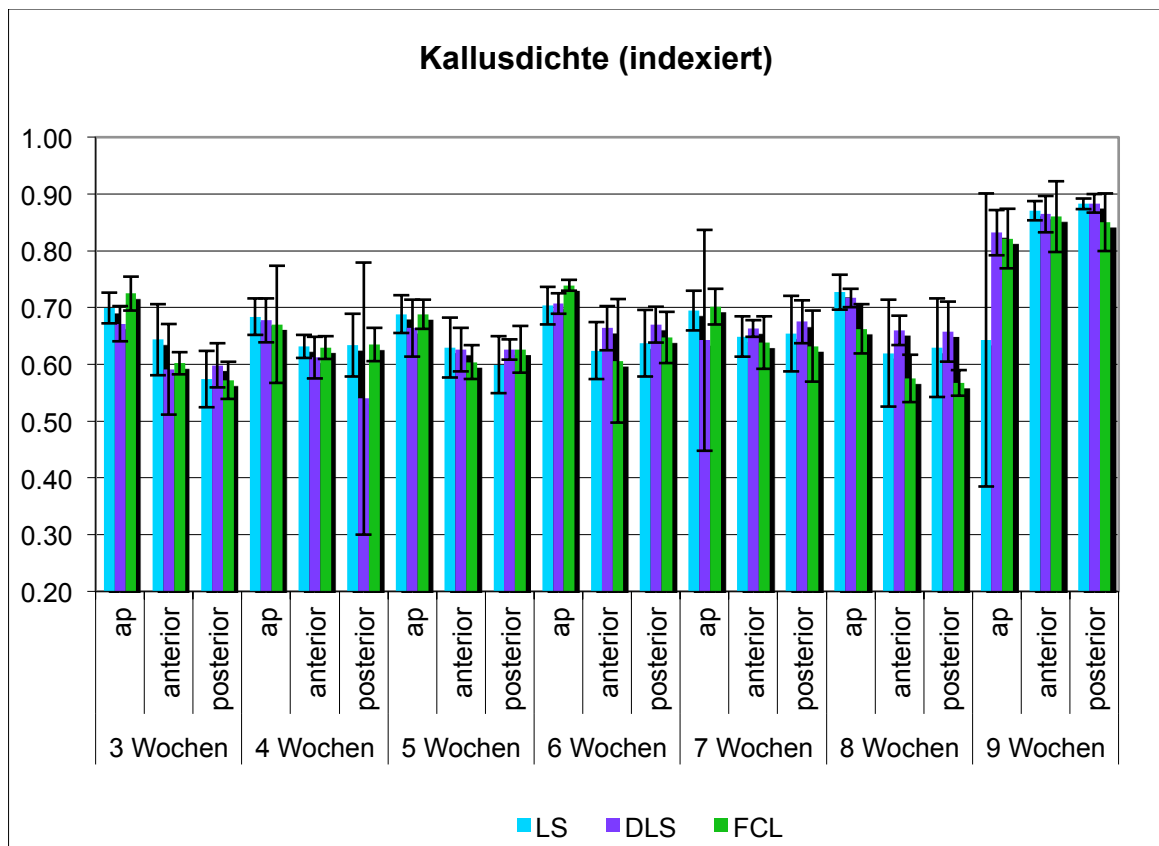
Diagramm 8.3.5.1c: Kallusflächeninhalt – 275° Projektion [cm<sup>2</sup>]

Diagramm 8.3.5.2: Kallusdichte (indexiert)



### 8.3.6 semiquantitative Auswertung der Radiographien

Diagramm 8.3.6.1: Observer 1 Frakturspaltweite ciskortikal (WC)

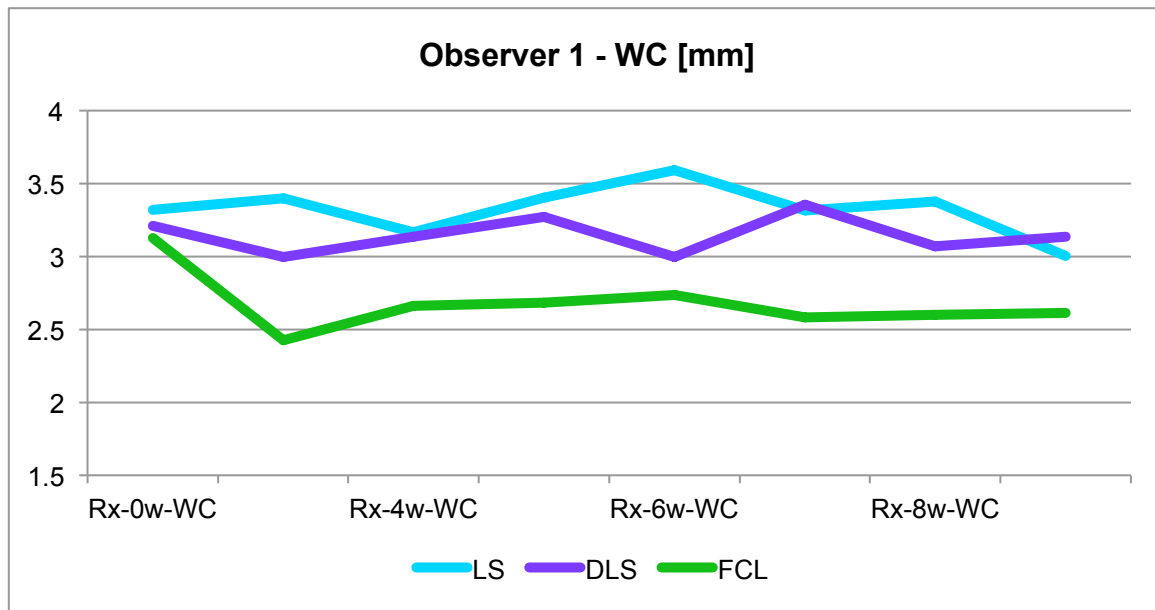


Diagramm 8.3.6.2: Observer 2 Frakturspaltweite ciskortikal (WC)

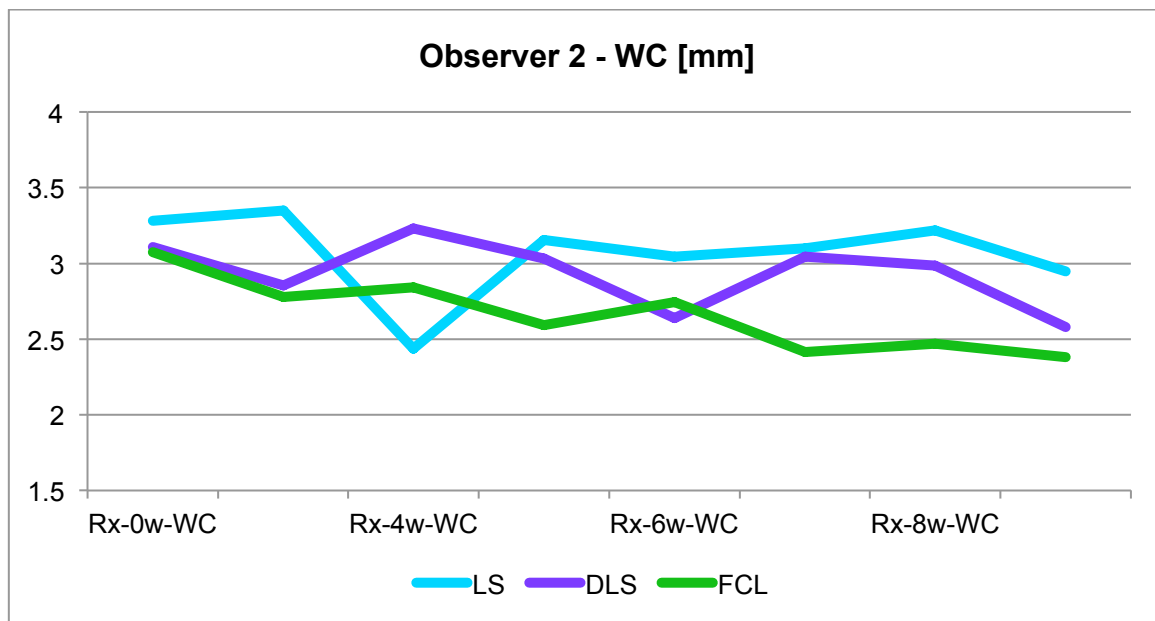


Diagramm 8.3.6.3: Observer 1 Frakturspaltweite ciskortikal (WT)

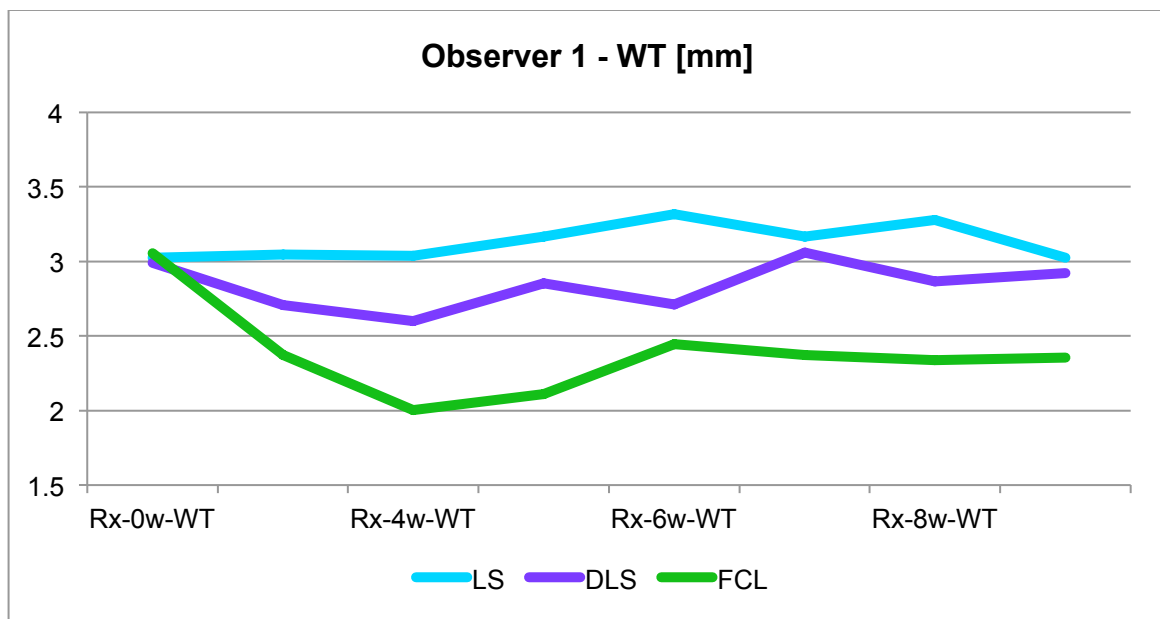
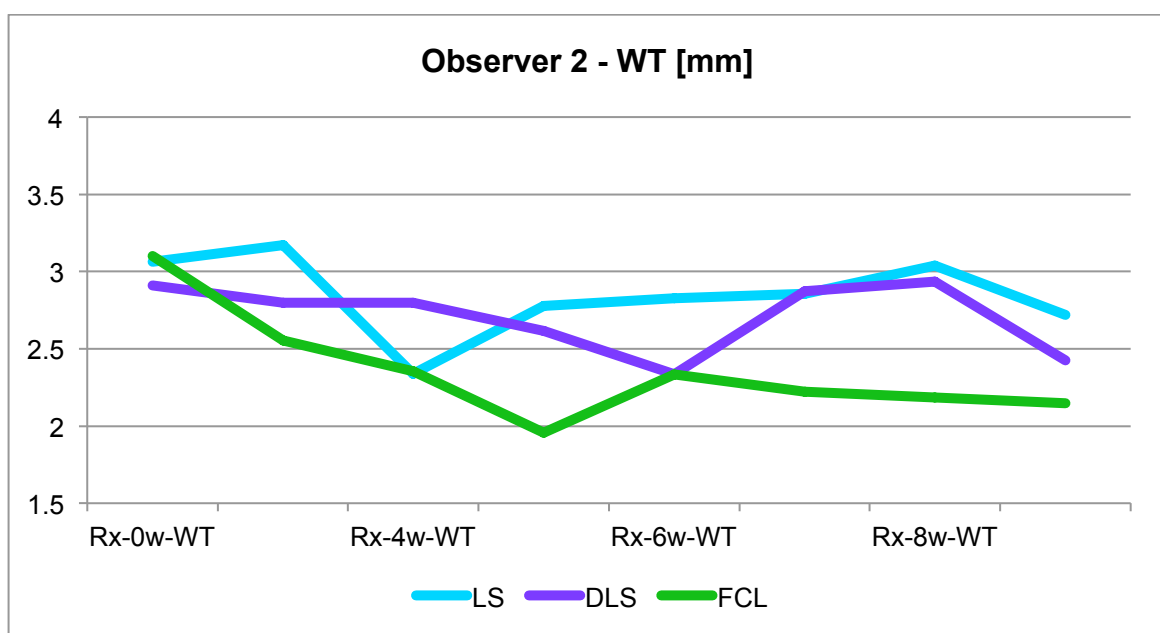


Diagramm 8.3.6.4: Observer 2 Frakturspaltweite ciskortikal (WT)



## 8.4 Abbildungen

Abbildung1: Übersicht Versuchsaufbau & Schraubendesign

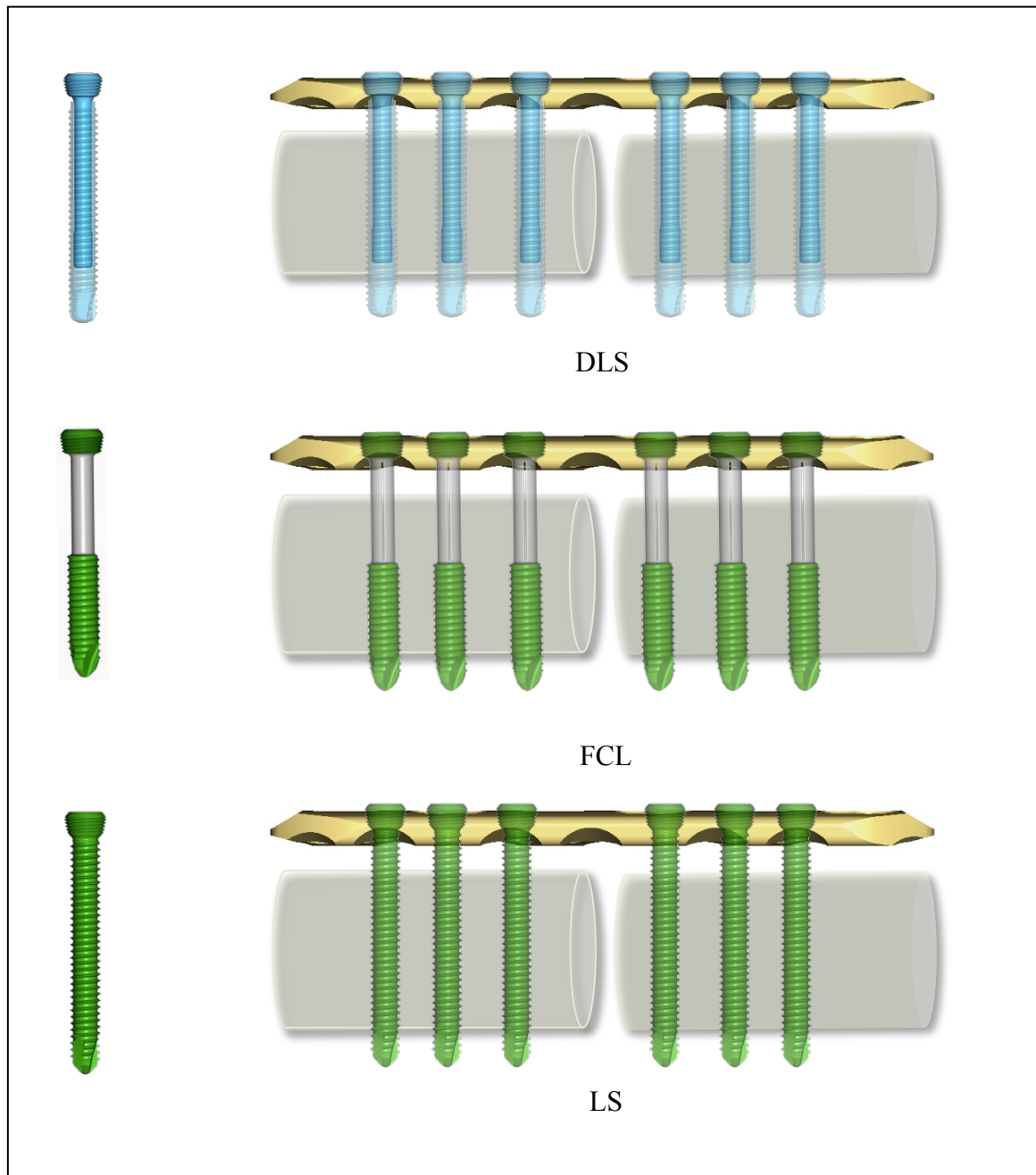




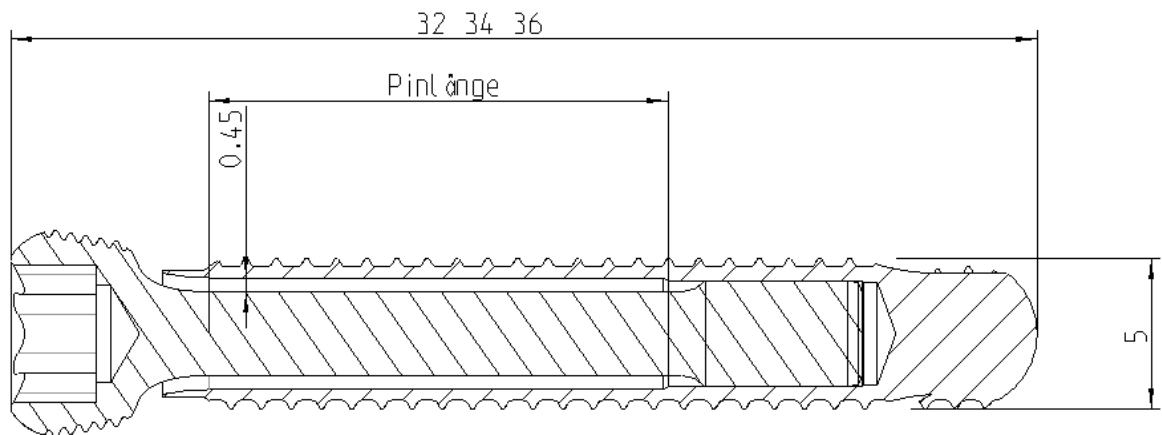
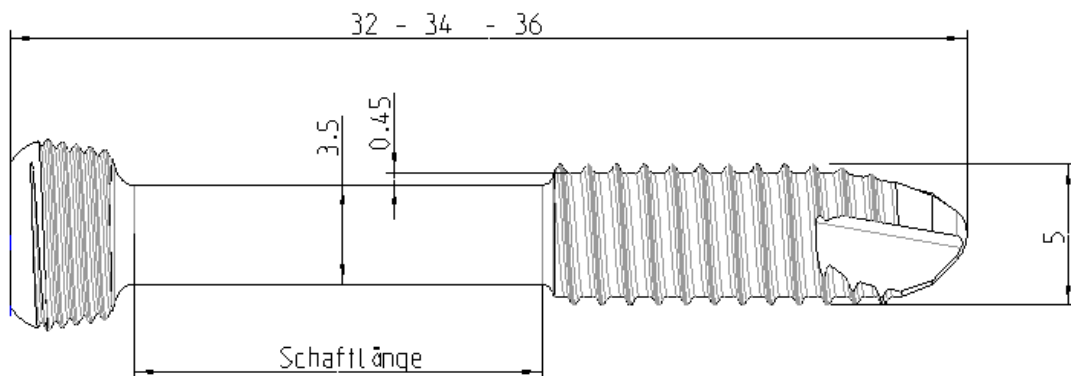
Abbildung 2a: Aufbau der Dynamic Locking Screw (DLS)*(1) Gewindehülse (2) Kopf-Verriegelungs-Pin**{Pinlänge bei allen Schraubenlängen gleich}*Abbildung 2b: Aufbau der Far Cortical Locking Screw (FCL)*{Schaftlänge bei allen gleich}*

Abbildung3: Operationsablauf

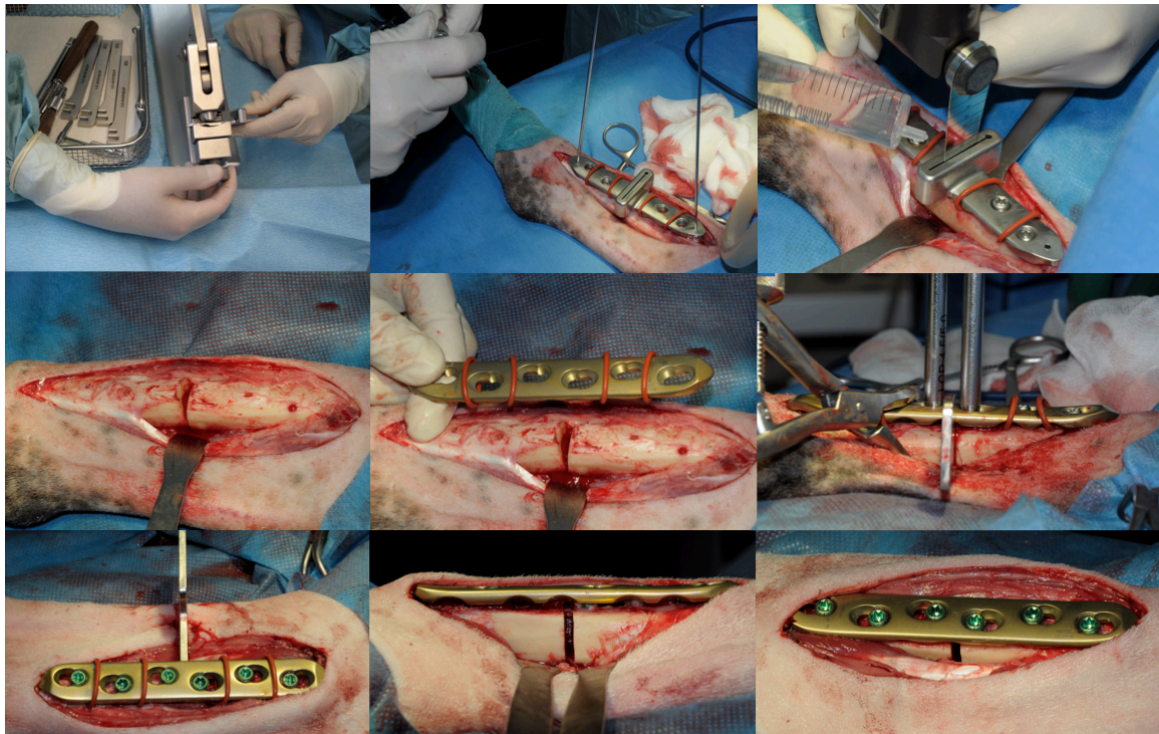


Abbildung4: Versuchsaufbau biomechanische Testung Bern

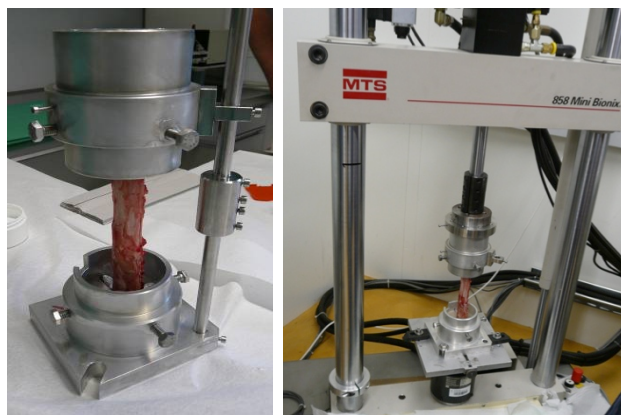


Abbildung5: Histologische Bilder

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| (a) Färbung mit Toluidinblau       | (b) Fluoreszenzschnitte & Mikroradiographien |
| (c) Histomorphometrie gesamt       | (d) Histomorphometrie sektoral               |
| (e) Histomorphometrie Calcein Grün | (f) Histomorphometrie Xylenol Orange         |

Abbildung5.a: Histologie - Färbung mit Toluidinblau

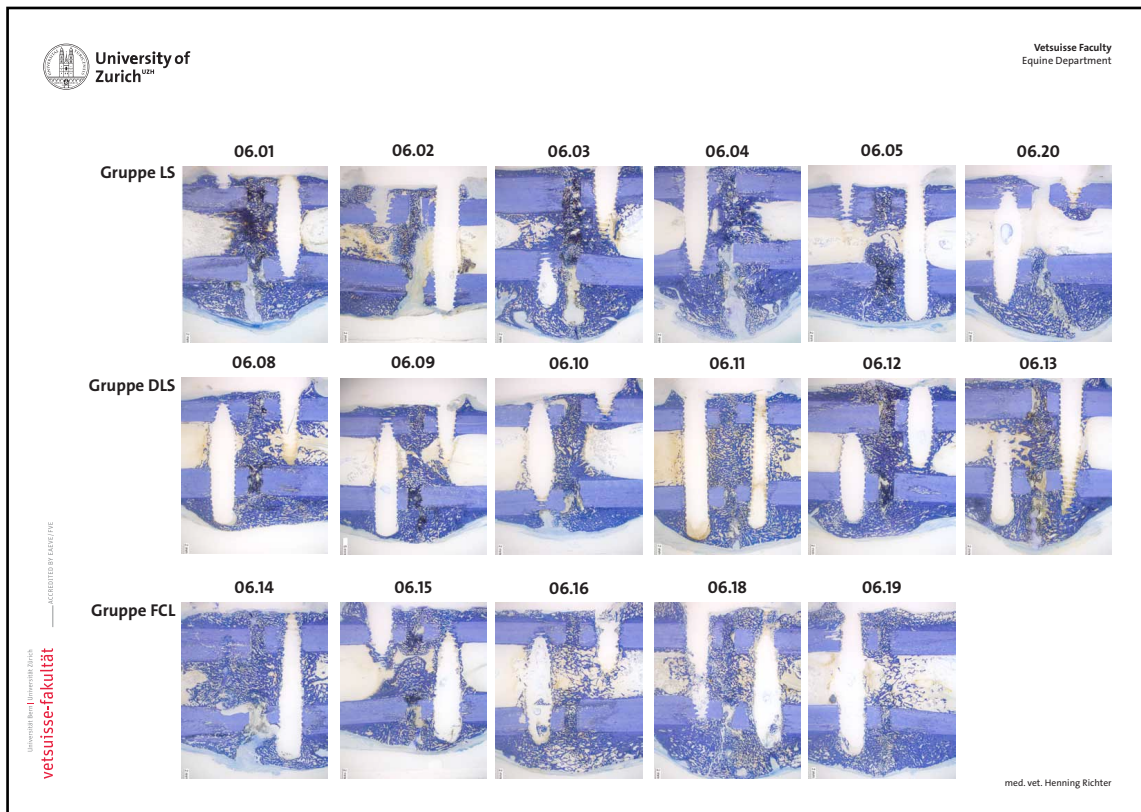


Abbildung5.b: Histologie - Fluoreszenzschnitte &amp; Mikroradiographien

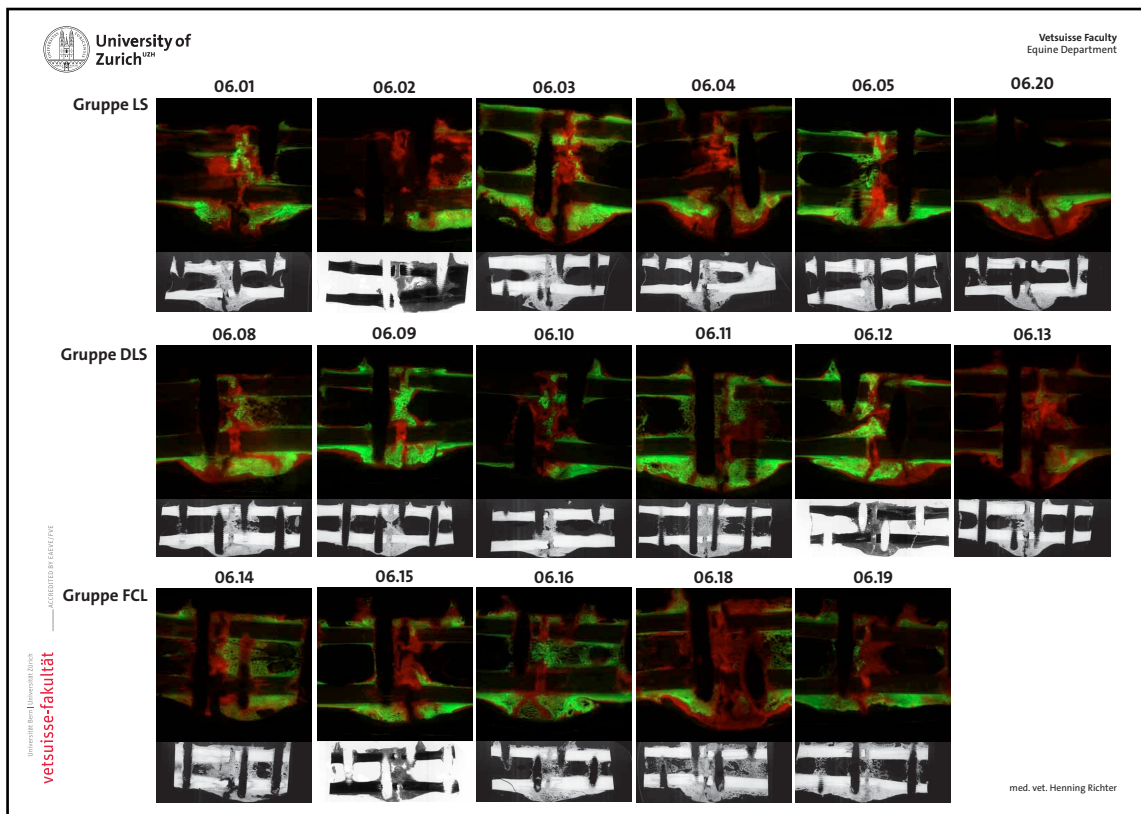




Abbildung 5.c: Histologie - Histomorphometrie gesamt

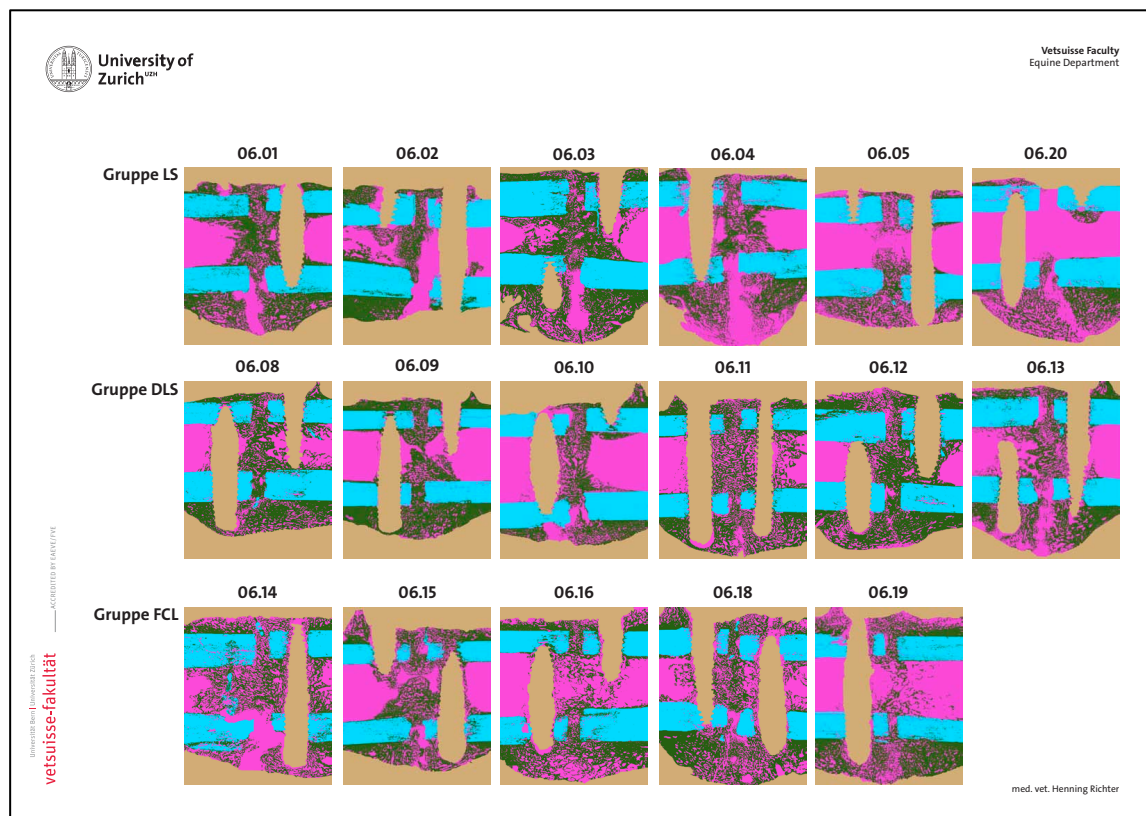


Abbildung 5.d: Histologie - Histomorphometrie sektoral

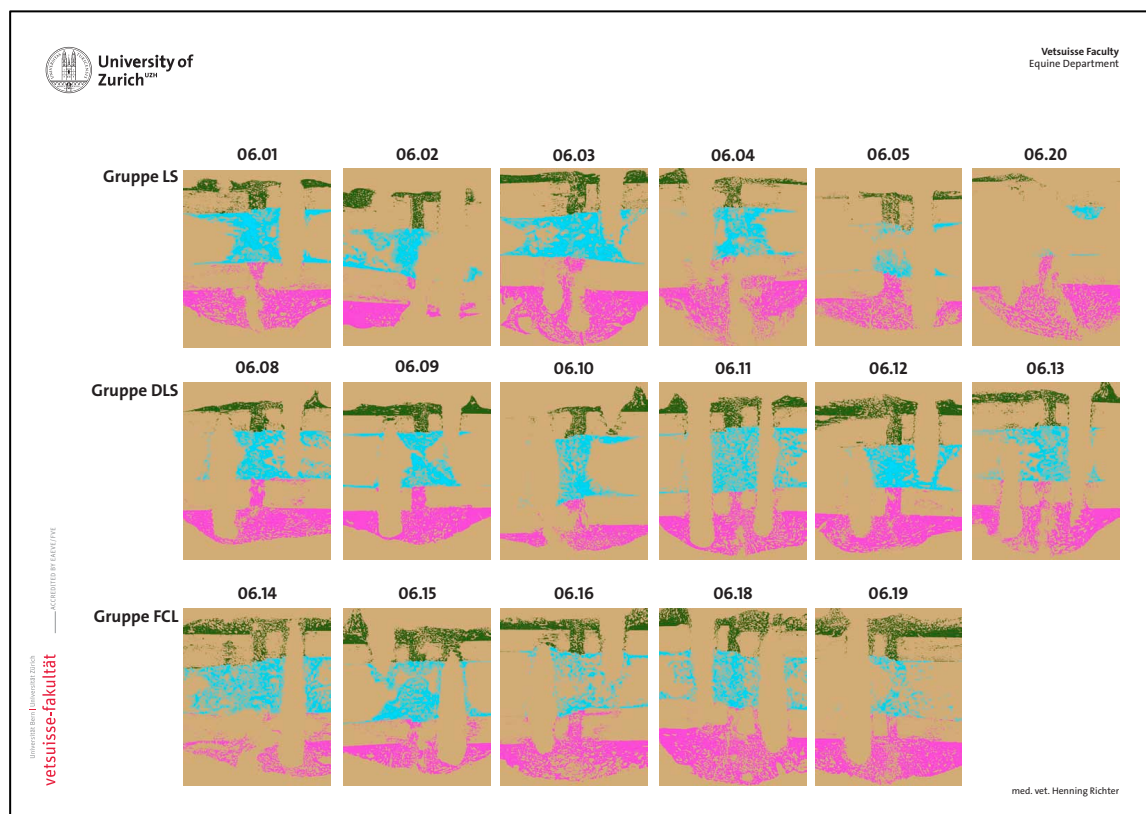


Abbildung5.e: Histologie - Histomorphometrie Calcein Grün

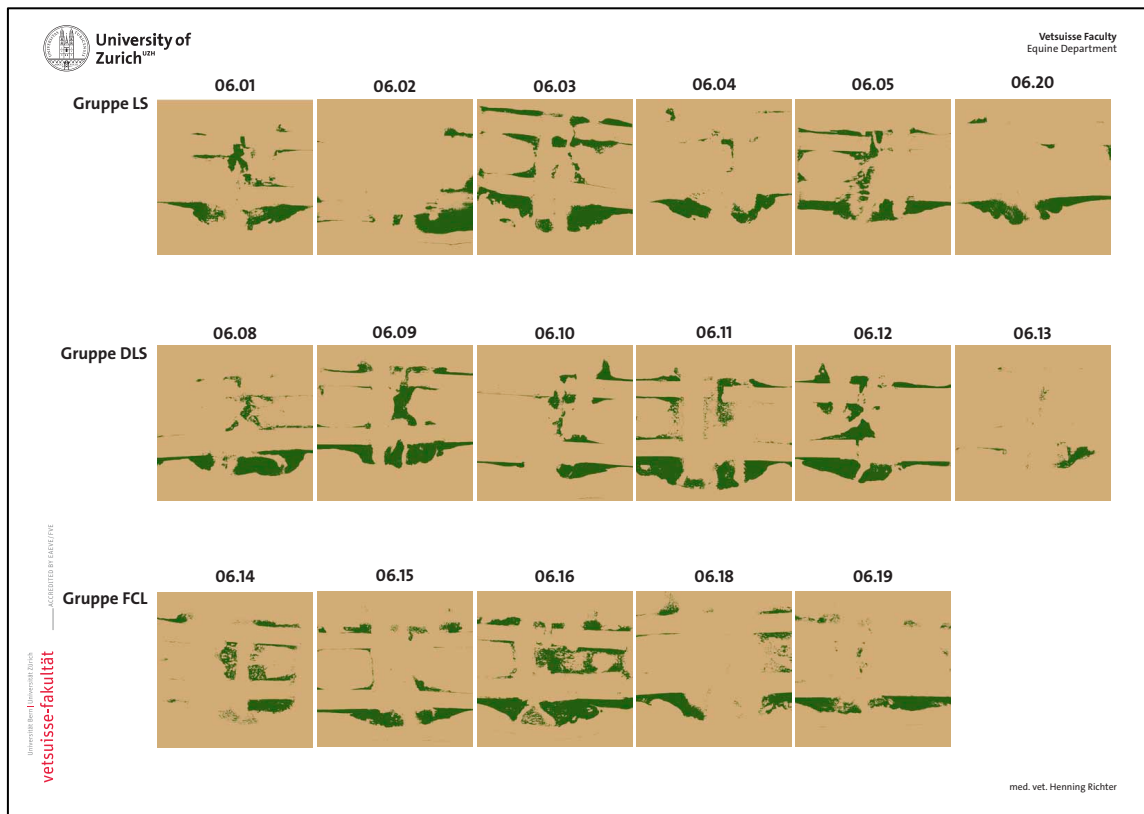


Abbildung5.f: Histologie - Histomorphometrie Xylenol Orange

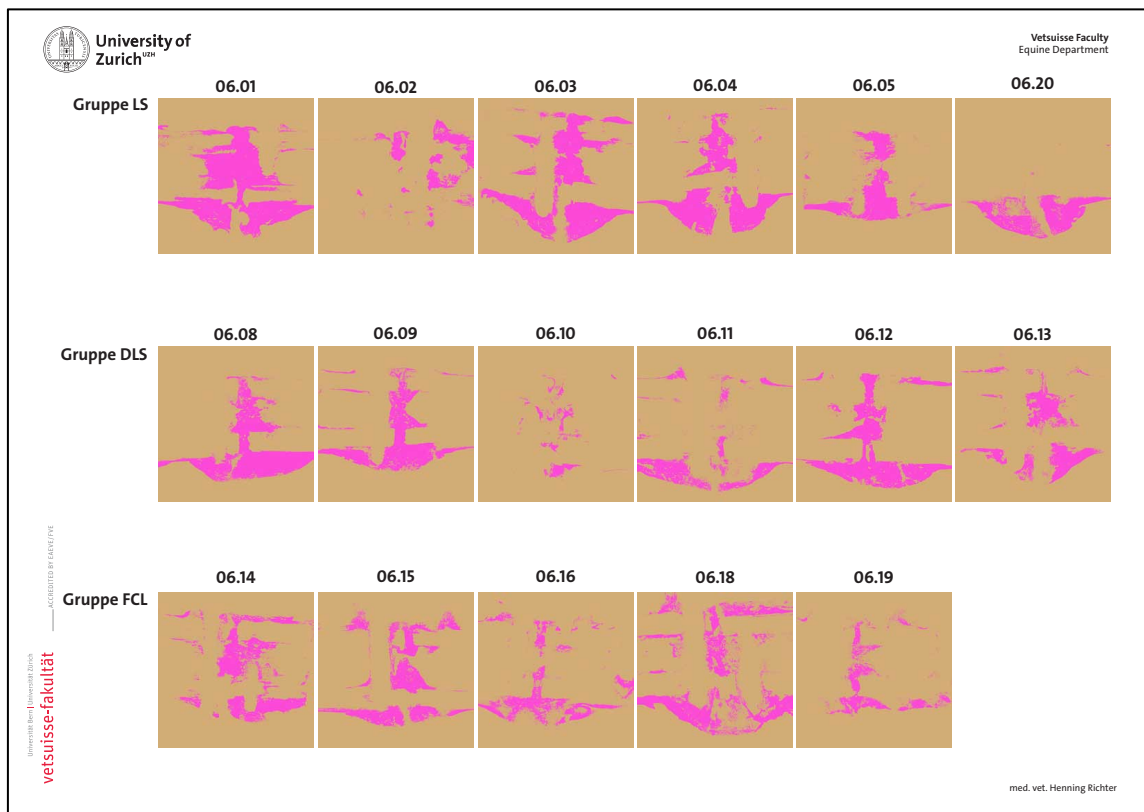
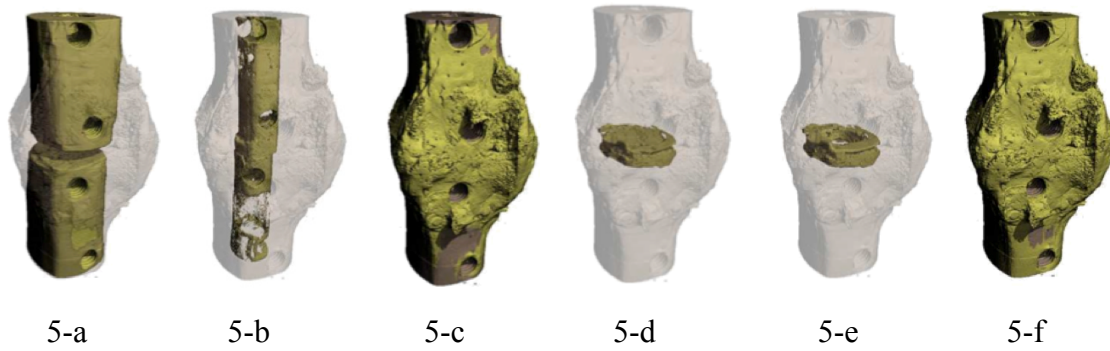


Abbildung6:  $\mu$ CT - Volumes of interest (VOI)



(a) Knochenschaft

(b) innerer Kallus

(c) äusserer Kallus

(d) Spalt-Kallus

(e) Spalt-Ring-Kallus

(f) Gesamtkallus

Abbildung7: Beispiel Schema quantitative Röntgenbildanalyse

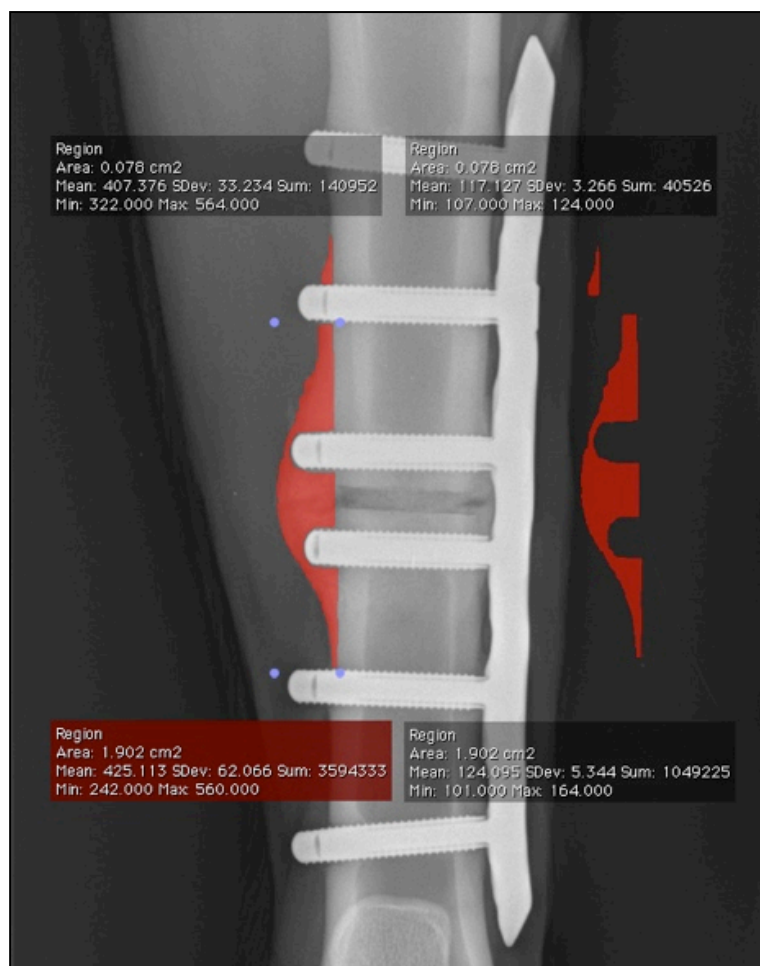
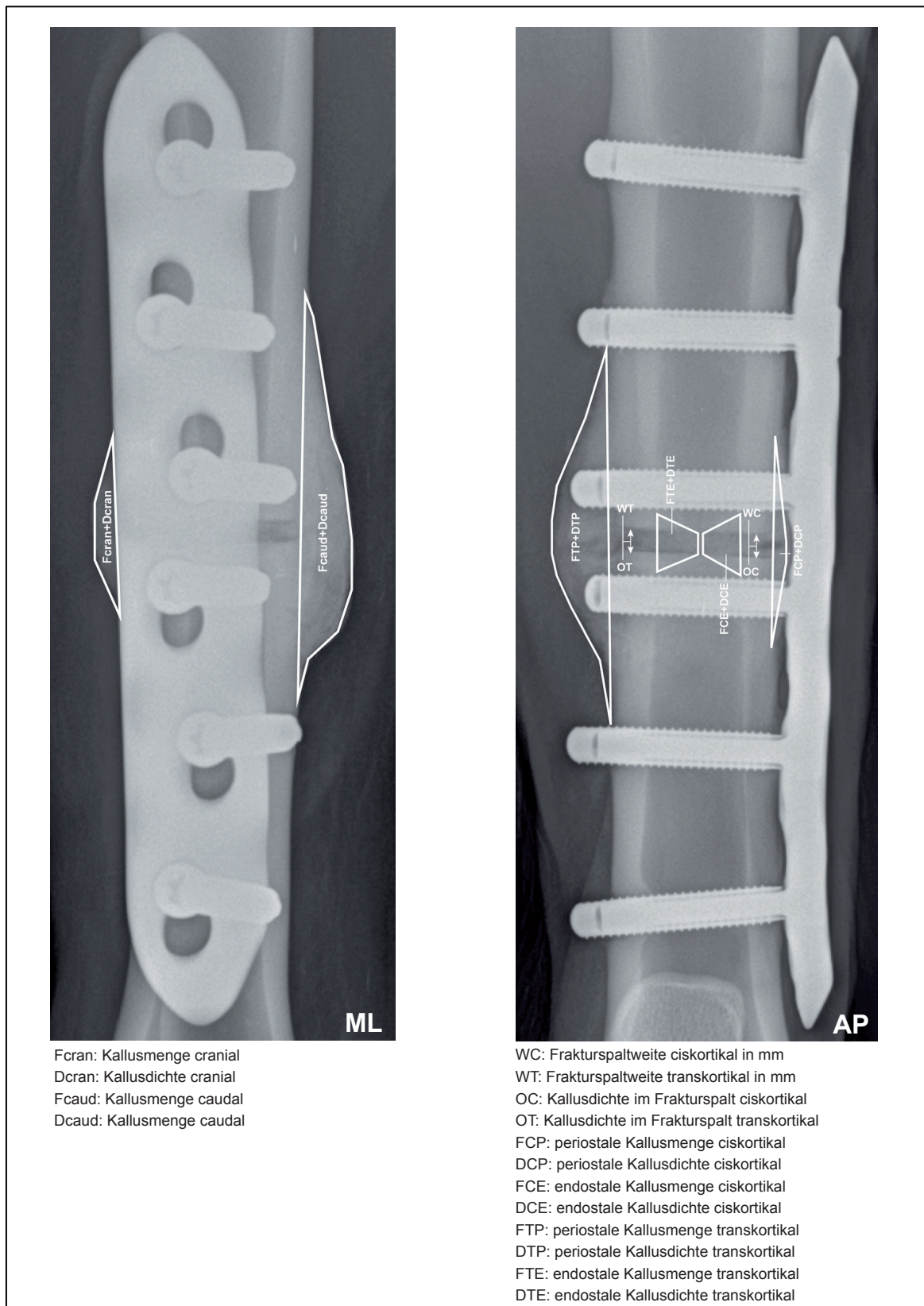




Abbildung8: Beispiel Schema semiquantitative Röntgenbildanalyse







## Lebenslauf

<i>Name:</i>	Henning Richter
<i>Geburtsdatum:</i>	03.01.1985
<i>Geburtsort:</i>	Altenburg/Thüringen/Deutschland
<i>Nationalität:</i>	deutsch
<i>Heimatort:</i>	D-04600 Altenburg, Lessingstrasse 7
1991 – 1994	Grundschule Torgasse, Altenburg
1994 – 2003	Friedrichgymnasium, Altenburg
2003 – 2004	Zivildienst Kreiskrankenhaus Altenburger Land
2004 – 2010	Studium der Veterinärmedizin an der Universität Leipzig als Stipendiat der Konrad Adenauer Stiftung mit Erteilung der Approbation am 24.02.2010
2010 März – September	amtlicher Tierarzt, Fachdienst Veterinärwesen und Lebensmittelüberwachung, Landratsamt Altenburger Land, Deutschland
2010 April – August	wissenschaftlicher Mitarbeiter unter Leitung von Prof. Dr. med. vet. Friedrich Schmoll und Prof. Dr. med. vet. Gerald Fritz Schusser, Medizinische Tierklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig
2010 September –	
2011 Oktober	Anfertigung der Dissertation und Mitarbeit in der Musculoskeletal Research Unit (MSRU) unter Leitung von Frau Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Departement für Pferde der Vetsuisse Fakultät der Universität Zürich, Schweiz
2012 November – dato	angestellter Tierarzt, „anima-Tierarztpraxis“, 7130 Ilanz, Schweiz

---



## Danksagung

Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei **Frau Prof. Dr. Brigitte von Rechenberg** bedanken, die mir mit der Übertragung der Verantwortung für dieses Projekt überhaupt erst ermöglicht hat zu promovieren. Das dafür entgegen gebrachte Vertrauen, die Freude am Fortgang der Arbeit und eine über das fachliche hinausgehende stete Unterstützung bedürfen mehr als dieser wenigen Worte des Dankes.

Mit Respekt und Bewunderung danke ich **Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Stöckle** für die Übernahme des Korreferates. Durch seine reiche Erfahrung und seine fachliche Kompetenz wurde mir die Kooperation zu einer großen Ehre.

Auch nach Antritt seines außeruniversitären Engagements ist und bleibt **Herrn Prof. (em.) Dr. med. vet. Jörg Auer** sowie unser „neuer“ Chef, der Leiter der Pferdeklinik der Universität Zürich **Herrn Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst**, von großer Bedeutung für das Gelingen unserer Arbeit.

Für die Beantwortung unzähliger Fragen, die direkte fachliche und persönliche Betreuung sowie für die Aufrichtigkeit und das Vertrauen danke ich von ganzem Herzen **Dr. Karina Klein**. Liebe Karina, deine ansteckende Freude, aber auch deine temporäre Zerstreuung, die lebendigen Spaziergänge mit Luna und Sunny sowie deine unermüdliche Hilfe sind eines Dankes in jeglicher Hinsicht mehr als würdig.

Für die Kooperation in dieser überaus spannenden Thematik und die geniale Idee des Schraubendesigns möchte ich der **Firma Synthes® GmbH** danken. Dabei vor allem **Daniel Andermatt** und **Nathalie Schnider**, die das Projekt mit Engagement und Freude von Anfang an konstruktiv betreuten.

Für eine ruhige und erfahrene Hand, sowie äußerste Präzision bei den Operationen möchte ich mich bei **Dr. Michael Plecko** bedanken. Er nahm stets eine Anreise aus Graz in Kauf, um uns zu unterstützen und um uns an seiner wissenschaftlichen Freude teilhaben zu lassen.

Für die zuverlässige und kompetente Betreuung der Anästhesie unserer OP-Tiere möchte ich dem VAS Team von **Dr. Peter Kronen** danken. Sowohl **Dr. Michèle Sidler** als auch **Nathalie Fouché** waren an den OP-Tagen nicht nur die ersten, sondern auch die letzten,

---

die mit einem Lächeln im Gesicht die Operationen begleiteten. Danke für den unermüdlichen Einsatz besonders zu ganz früher Stunde.

Alle helfenden Hände der **Mitarbeitenden der Rinderklinik** sei ebenso ein herzlicher Dank ausgesprochen, wie unseren **Fahrern vom Tierspital**. Durch ihre Hilfsbereitschaft und Betreuung wurde ein großer Teil zum Gelingen des Projektes beigetragen. **Silvana Ressegatti** hat sich mit großer Fürsorge der Versorgung meiner Versuchstiere am Tierspital angenommen. Dafür möchte ich mich ebenfalls ganz herzlich bedanken.

Während des für Einige nie zu enden scheinenden Zeitraumes des Castwechselns und Röntgens, war ich froh über jeden Helfer. Allein wäre es nicht möglich gewesen, diese Mammutaufgabe zu erledigen. Umso glücklicher war ich über den bereitwilligen Zuspruch von Unterstützung, manches aufbauende Wort und gut gelaunter Kollegen, auch wenn dies Manchem eine Last zu werden schien. An dieser Stelle möchte ich mich für alles beim gesamten Team der MSRU bedanken: **Philipp Conze, Tetyda Dobak, Oliver Gehrig, Nathalie Fouché, Flurina Frey, Käthi Kämpf, Karina Klein, Sabine Koch, Peter Kronen, Nico Lagerpusch, Henriette Lapczynna, Ingmar Meth, Isabel Mosch, Katja Nuss, Francis Pusch, Anke Schulze-Grotthoff, Michèle Sidler, Christine Sievert, Ansgar Solecki und Stefan Stübinger.**

Dem langjährigen Metzger des Tierspitals **Bruno Gerzner** gilt nicht nur mein besonderer Dank. Ich denke jedes meiner Schafe ist ihm dankbar für seine schnelle, präzise und fachlich korrekte Art und Weise bei der Schlachtung. Auch sei dieser Rahmen dazu genutzt, um ihm für seinen langjährigen Dienst am Tierspital Zürich zu danken und weiterhin alles Gute für die Zeit seiner Pension zu wünschen.

Der biomechanische Teil meines Projektes wurde in Bern unter tatkräftiger Unterstützung von **Alexander Bürki** erarbeitet. Seiner zügigen und präzisen Arbeit schuldet großer Dank. Die Zeit in Bern wird mir in guter Erinnerung bleiben.

Die Arbeit im Labor mit Alkoholreihen, Xylol-Lösungen, Vakuumtöpfen, unzähligen MMA-Blöcken und einer nervenraubenden Zeit an der Diamantbandsäge wurde zu jeder Zeit herzlich von **Käthi Kämpf** begleitet. Mit hilfreicher Erfahrung, einem frohen Herz und ehrlicher Begeisterung für schöne Präparate hat sie die Arbeit bereichert und zu einem tollen Erlebnis werden lassen.

---

Für die Unterstützung bei der histologischen Aufbereitung meiner Präparate, sowie die geübte Herstellung der Fluoreszenzfarbstoffe, möchte ich mich bei dem Trio aus der Pathologie **Dr. Monika Hilbe, Kati Zlinski**, sowie **Sabina Wunderlin** bedanken.

Ein Dank für die Erstellung der wunderschönen  $\mu$ -CT Aufnahmen, der umfangreichen Analyse und die damit verbundenen Opfer, ist der **Firma b-cube AG** auszusprechen. Meetings mit **Dr. Thomas Kohler** waren stets konstruktiv und anregend ideenreich. Vielen Dank Thomas für deine Unterstützung.

Für die semiquantitative Analyse der unzähligen Röntgenbilder opferten **Herr Prof. Dr. Patrick Kircher** und **Dr. Karin Hurter** dankenswerter Weise in einem insgesamt sehr stressbeladenen Umfeld viele Stunden ihrer knappen Freizeit, wofür ich mit Hochachtung meinen Dank aussprechen möchte. Die komplizierte und umfangreiche Datensammlung auszuwerten half mir **Dr. Fraser Lewis**. Herzlichen Dank.

Ohne die gute Betreuung im schönen Aarau hätte ich wohl nicht so grandiose Schafe für mein Projekt zur Verfügung gehabt. Einen Dank dafür, sowie für die familiäre und stets gastfreundliche Art, vor allem bei den legendären Frühlings- und Weihnachtsfesten, gilt der gesamten **Familie Knüsel**.

Bei den sich häufenden Problemen am Server konnte man sich der Hilfe unseres Mac-IT-Spezialisten **Rainer Egle** sicher sein, der zu jeder Tages- und Nachtzeit an Lösungen für die unser Institut lähmenden Probleme gearbeitet hat.

Ebenso hilfreich bei administrativen Fragestellungen und den unzähligen Abrechnungen war der Rat unserer Sekretärin **Gabriele Schmid**.

Gemeinsam geprägt, geschult und gewachsen an den Herausforderungen fernab der Wissenschaft, möchte ich mich bei **Fadri und Daniel Vincenz** bedanken. Durch unser gemeinsames Wohnprojekt, eine von Entbehrungen gekennzeichnete Zeit des Winters, aber ebenso viele schöne gemeinsame Momente ist eine tiefe Freundschaft entstanden, für die man unendlich dankbar sein kann.

---

Zu hinderst aber nicht zuletzt gilt ein unbeschreiblich großer Dank **meiner Familie** und **meinen Freunden** in der deutschen Heimat. Ohne den Zuspruch, das Interesse, die geteilte Freude und aufbauende Gespräche, wäre die Erstellung der Arbeit so wie sie heute vorliegt undenkbar gewesen. Es ist unglaublich wichtig sich auch fernab der Heimat, vertrauensvoll geborgen im Kreise der Familie und langjährig guter Freunde zu wissen.

Nichts von all dem was ich gestern geschafft, heute geplant oder morgen erreicht haben werde, wäre nur im Ansatz denkbar gewesen ohne **meine Eltern**. Der größte Dank gilt somit euch, denn ihr habt für alles den Grundstein gelegt, mir die Freiheit zur persönlichen Entfaltung gegeben und mich stets mit Rat und Tat unterstützt. Deswegen widme ich euch auch diese Arbeit, auch wenn das nicht im Geringsten dem Ausdruck meiner Dankbarkeit widerspiegeln kann.

Danke!

---